

**Diffusionsgewichtete Bildgebung in der Magnetresonanztomographie
der Brust – Vergleich von vier Pulssequenzen**

Der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades Dr. med.
vorgelegt von
Andrea Nothhelfer
aus Bad Neuenahr-Ahrweiler

**Als Dissertation genehmigt von der
Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg**

Vorsitzender des Promotionsorgans: Prof. Dr. Dr. h. c. Jürgen Schüttler

Gutachter: Prof. Dr. Rolf Matthias Janka

Gutachter: Prof. Dr. Michael Uder

Tag der mündlichen Prüfung: 30. September 2015

Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis:

1.	ZUSAMMENFASSUNG/SUMMARY	1
2.	EINLEITUNG	4
2.1.	INZIDENZ, MORTALITÄT UND STADIENEINTEILUNG DES MAMMAKARZINOMS	4
2.2.	LEITLINIENADAPTIERTE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE DER BRUST (MRM)	6
2.3.	MAGNETRESONANZMAMMOGRAPHIE (MRM)	6
2.4.	DIFFUSIONSGEWICHTETE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (DW-MRT)	7
2.4.1.	<i>Diagnostische Bedeutung der Diffusion</i>	7
2.4.2.	<i>DW-MRT - Methode</i>	8
2.4.3.	<i>MR-Eigenschaften von Fett und Wasser</i>	11
2.4.4.	<i>Diffusionsgewichtete Sequenz mit spektraler Fettsättigung (DW-FS)</i>	11
2.4.5.	<i>Diffusionsgewichtete Sequenz mit 180°-Inversionspuls (DW-short tau inversion recovery, STIR)</i>	12
2.4.6.	<i>Diffusionsgewichtete Sequenz mit selektivem 180°-Inversionspuls (DW-SPAIR)</i>	13
2.4.7.	<i>Diffusionsgewichtete Sequenz mit selektiver Wasseranregung (DW-WEX)</i>	14
2.5.	ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	14
3.	MATERIAL UND METHODEN	15
3.1.	PATIENTEN	15
3.2.	PROTOKOLLE	15
3.3.	PROTOKOLL DER DIFFUSIONSGEWICHTETEN SEQUENZEN	16
3.4.	DATENAUSWERTUNG	17
3.5.	BERECHNUNG DES ADC-WERTES	18
3.6.	DIE AUSWERTUNG DES ADC-WERTES.....	18
3.7.	HISTOLOGIE	20
3.7.1.	<i>Konzentration von Östrogen- und Progesteronrezeptoren</i>	20
3.7.2.	<i>Status des Wachstumsfaktors HER2/neu</i>	20
3.8.	STATISTISCHE AUSWERTUNG	21
3.8.1.	<i>Deskriptive Statistik</i>	21
3.8.2.	<i>Erkennbarkeit und örtliche Verschiebung der Läsion</i>	21
3.8.3.	<i>Vergleich der ADC-Werte innerhalb einer Sequenz</i>	21
3.8.4.	<i>Vergleich der ADC-Werte im Hinblick auf Dignität</i>	22
3.8.5.	<i>Paarweiser Vergleich der ADC-Werte einzelner Sequenzen gegeneinander</i>	22
3.8.6.	<i>Mögliche Abhängigkeit des ADC-Werts von histopathologischen Merkmalen</i>	22
3.9.	OPTIMIERUNG DES ADC-GRENZWERTES IN DER KLINISCHEN ROUTINE	23
3.9.1.	<i>Optimierung des ADC-Grenzwertes hinsichtlich Sensitivität und Spezifität</i>	23
3.9.2.	<i>Optimierung des ADC-Grenzwertes mit Maximierung der Sensitivität bei akzeptabler Spezifität</i>	23
4.	ERGEBNISSE.....	24
4.1.	DESKRIPTIVE STATISTIK.....	24
4.1.1.	<i>Patienten</i>	24
4.1.2.	<i>Indikationen zur Magnetresonanzmammographie</i>	25
4.1.3.	<i>Anzahl und Größe der Läsionen</i>	25
4.1.4.	<i>Histologie</i>	25
4.1.5.	<i>Anzahl der Untersuchungen</i>	26
4.2.	ERKENNBARKEIT UND ÖRTLICHE VERSCHIEBUNG DER LÄSIONEN.....	26

4.2.1.	<i>Erkennbarkeit der Läsionen in den diffusionsgewichteten Bildern</i>	26
4.2.2.	<i>Örtliche Verschiebung der Läsionen zwischen den Diffusionsmessungen</i>	26
4.3.	VERGLEICH DER EINZELNEN ADC-WERTE INNERHALB EINER SEQUENZ	29
4.3.1.	<i>ADC-Werte innerhalb DW-FS-Sequenz</i>	29
4.3.2.	<i>ADC-Werte innerhalb DW-FSKM-Sequenz</i>	30
4.3.3.	<i>ADC-Werte innerhalb DW-STIR-Sequenz</i>	31
4.3.4.	<i>ADC-Werte innerhalb DW-SPAIR-Sequenz</i>	32
4.3.5.	<i>ADC-Werte innerhalb DW-WEX-Sequenz</i>	33
4.4.	VERGLEICH DER ADC-WERTE IM HINBLICK AUF DIGNITÄT	34
4.5.	PAARWEISER VERGLEICH DER ADC-WERTE DER EINZELNEN SEQUENZEN GEGENEINANDER	37
4.6.	KORRELATIONEN DER DIFFUSIONSWERTE MALIGNER LÄSIONEN ZU HISTOLOGISCHEN MERKMALEN	39
4.6.1.	<i>Konzentration der Östrogenrezeptoren</i>	40
4.6.2.	<i>Konzentration der Progesteronrezeptoren</i>	40
4.6.3.	<i>Vergleich Diffusionswert mit positivem vs. negativem HER2/neu-Status</i>	42
4.6.4.	<i>Vergleich aller Diffusionswerte mit verschiedenem Grading</i>	43
4.6.5.	<i>Bestimmung von Diffusionsgrenzwerten mit Optimierung der diagnostischen Genauigkeit.</i>	46
4.6.6.	<i>Bestimmung klinisch probabler Diffusionsgrenzwerte</i>	48
5.	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION	51
5.1.	ZUSAMMENFASSUNG	51
5.2.	DISKUSSION	53
6.	LITERATURVERZEICHNIS	59
7.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	63
8.	VERÖFFENTLICHUNG	64
	DANKSAGUNG	65

1. Zusammenfassung/Summary

a) Diffusionsgewichtete Bildgebung in der Magnetresonanztomographie der Brust – Vergleich von vier Pulssequenzen

Hintergrund und Ziele:

Die klassischen Sequenzen der Magnetresonanztomographie der Mamma (MRM) sind die T2-Wichtung und T1-gewichtete Messungen vor und nach Kontrastmittelgabe meist als dynamische Messung. Mit diesen Sequenzen wird bei der MRM der Wassergehalt, die Morphologie von Läsionen und ihre Blutversorgung bzw. Neovaskularisation gemessen und analysiert. Als dritte Sequenzart etabliert sich mehr und mehr die Diffusionswichtung, die eine Aussage über die Zelldichte erlaubt. In der vorliegenden Arbeit werden unterschiedliche diffusionsgewichtete Sequenzen auf ihre diagnostische Aussagekraft untersucht.

Methoden:

115 Patientinnen mit 145 Läsionen wurden in die Studie aufgenommen. Es wurden vier diffusionsgewichtete (DW) Sequenzen mit unterschiedlichen Fettsättigungstechniken verglichen: DW-Sequenz mit spektraler Fettsättigung (DW-FS), DW-Sequenz mit 180°-Inversionspuls („DW-short tau inversion recovery“ DW-STIR), DW-Sequenz mit selektivem 180°-Inversionspuls („spectrally adiabatic inversion recovery“ DW-SPAIR), DW-Sequenz mit selektiver Wasseranregung („water excitation“ DW-WEX). Die DW-FS-Sequenz wurde vor und nach intravenöser Gabe von Kontrastmittel (KM) gemessen. Die Diffusionsmessungen wurden mit unterschiedlichen b-Werten von 50, 400 und 800 durchgeführt und aus diesen jeweils drei verschiedene ADC-Karten (Diffusionskoeffizient ADC „apparent diffusion coefficient“) und zwar $ADC_{50/400}$, $ADC_{50/800}$ und $ADC_{50/400/800}$ berechnet. Die ADC-Werte der Läsionen wurden bezüglich ihrer Aussagekraft zur Tumordignität und hinsichtlich möglicher Korrelationen zu histopathologischen Merkmalen untersucht.

Ergebnisse und Beobachtungen:

Insgesamt wurden 401 diffusionsgewichtete Sequenzen bei 145 Läsionen durchgeführt. Die Histologie ergab 110 maligne und 35 benigne Läsionen. Nach Ausschluss von Untersuchungen mit Bewegungsartefakten und schlechter

Erkennbarkeit der Läsion konnten 391 ADC_{50/400}- und 211 ADC_{50/400/800}-Werte ausgewertet werden. Bei allen Sequenzen war der durchschnittliche ADC-Wert von benignen und malignen Läsionen signifikant unterschiedlich. Zwei der malignen Läsionen waren muzinöse Karzinome, die mit allen Pulssequenzen ähnlich hohe Werte wie benigne Tumore zeigten. Bei den übrigen Tumorentitäten fand sich keine Überlappung der ADC-Werte von malignen und benignen Läsionen bei der DW-STIR, DW-SPAIR und DW-FS nach Kontrastmittelgabe. Der ADC-Wert benigner Läsionen blieb vor und nach KM-Gabe unverändert. Bei malignen Läsionen sank der ADC-Wert nach KM-Gabe abhängig vom Tumorgrading. Eine Korrelation des ADC-Wertes zum Status der Progesteron- und Östrogenrezeptoren und zum HER2/neu-Status wurde bei keiner Sequenz gefunden.

Schlussfolgerungen:

Mit diffusionsgewichteten Sequenzen ist eine Differenzierung von malignen und benignen Läsionen möglich. Als beste Sequenz konnten wir die kontrastmittelunterstützte DW-FS-Sequenz ermitteln, die besonders bei schlecht differenzierten Tumoren sehr niedrige ADC-Werte aufwies. Eine Limitierung der diffusionsgewichteten Bildgebung sind muzinöse Karzinome, deren ADC-Werte denen von benignen Läsionen gleichen.

b) Diffusion-weighted imaging in magnetic resonance imaging of the breast - Comparison of four pulse sequences

Background and objectives:

The established sequences in magnetic resonance imaging (MRI) of the breast are T2-weighted and T1-weighted. The T1-weighted sequences are applied before and after application of intravenous contrast media typically as a dynamic measurement. With these sequences breast lesions are measured and analyzed regarding their water content, morphology, blood supply and neovascularization. As a third type of sequence diffusion weighted imaging is more and more established, that provides information about the cell density in breast lesions. In the present study the diagnostic value of different diffusion-weighted sequences is investigated.

Methods:

115 patients with 145 lesions were included in the study. Four diffusion-weighted (DW) sequences with different techniques of fat saturation were

investigated: DW-sequence with spectral fat saturation (DW-FS), DW-sequence with 180° inversion pulse („DW-short tau inversion recovery“ DW-STIR), DW-sequence with selective 180°-inversion pulse („Spectrally Adiabatic Inversion Recovery“ DW-SPAIR), DW-sequence with selective excitation of water („water excitation“ DW-WEX). The DW-FS-sequence was measured before and after application of contrast media. The diffusion measurements were carried out with different b-values (50, 400, 800) and from these three different ADC maps (ADC „apparent diffusion coefficient“) ($ADC_{50/400}$, $ADC_{50/800}$ und $ADC_{50/400/800}$) were calculated. ADC values of the breast lesions were determined in the ADC maps and evaluated regarding tumor dignity and possible correlations to histopathological features.

Results and observations:

Altogether, 401 DW-weighted sequences were performed in 145 lesions. Histologically, it was found that 110 of 145 lesions were malignant and 35 benign. After exclusion of exams with motion artifacts and poor lesion visibility 391 $ADC_{50/400}$ - and 211 $ADC_{50/400/800}$ -values were analyzed. In all sequences significant differences of the ADC value between benign and malignant lesions were found. Two of the malignant lesions were mucinous carcinomas, which showed in all sequences similar high ADC values to benign tumors. All other tumor entities revealed no overlap of the ADC values of benign and malignant lesions in the DW-STIR, DW-SPAIR and DW-FS after contrast media. The ADC value of benign lesions stayed unchanged before and after contrast media. The ADC value of malignant lesions declined after application of contrast media in correlation to the grading of the tumor. No correlation between ADC values and progesterone, estrogen receptor and HER2/neu expression was found.

Conclusions:

With diffusion-weighted sequences a differentiation between malignant and benign lesions is possible. We determined the contrast-enhanced DW-FS sequence to be the best, as it demonstrates very low ADC-values particularly in poorly differentiated cancers.

Limitations of the diffusion-weighted imaging are mucinous carcinomas which show similar high ADC-values as benign lesions.

2. Einleitung

2.1. Inzidenz, Mortalität und Stadieneinteilung des Mammakarzinoms

Mit einem Viertel aller bösartigen Tumoren ist der Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung der Frau. Im Jahr 2006 traten in Deutschland etwa 57970 Neuerkrankungen an Brustkrebs auf und 17286 Frauen sind an Brustkrebs verstorben. Nach der Diagnose Brustkrebs beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate, bezogen auf alle Stadien, 79 % [3]. Es werden abhängig von der Tumorgroße (Tis - T4), Art und Lokalisation von Lymphknotenmetastasen (N0 - N3) und Vorhandensein von Fernmetastasen (M) (siehe Tabelle 2) vier Stadien unterschieden:

T Tumorgroße		N Befallene Lymphknoten		M (Fern-) Metastasen	
T0	kein Tumor nachweisbar	N0	Keine	M0	keine nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ	N1	1 - 3 axillär	M1	nachweisbar
T1	bis 2 cm	N2	4 - 9 axillär		
T2	> 2 cm bis 5 cm	N3	10 oder mehr axillär oder subclaviculär		
T3	> 5 cm				
T4	jede Größe mit Ausdehnung auf die Brustwand oder Haut				

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms

Im Stadium 0 werden in-situ-Karzinome ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasierung zusammengefasst, im Stadium 1 Tumore mit einer maximalen Größe von 2 cm ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasierung, im Stadium 2 Tumore ohne Fernmetastasen mit maximal axillärer Lymphknotenmetastasierung, im Stadium 3 alle Arten der Lymphknotenmetastasierung ohne Fernmetastasen und im Stadium 4 fernmetastasierte Karzinome.

Stadium	Tumorgröße	Befallene Lymphknoten	(Fern-) Metastasen
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T0,T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0,T1,T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Brustkrebs

Gemäß dem Krebsregister Bayern Stand 2008, aus dem Jahresbericht 2010, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium 0 und 1 100 % [23]. Bei größeren Tumoren als 2 cm ohne Lymphknoten oder Fernmetastasen fällt sie auf 93 % (Stadium 2), bei zusätzlichen axillären Lymphknoten auf 74 % (Stadium 3) und beim Vorliegen von Fernmetastasen auf 30 % (s. Abb. 1).

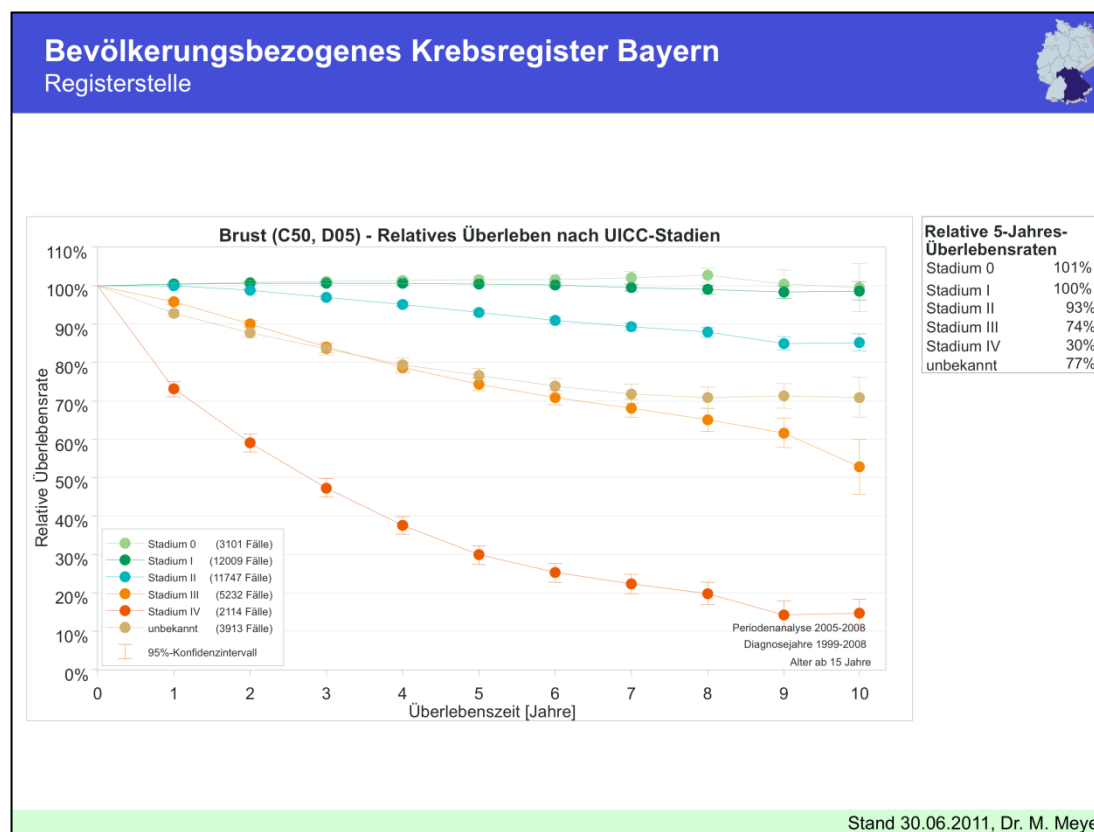


Abbildung 1: Relatives Überleben nach UICC-Stadien aus Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern [23]

2.2. Leitlinienadaptierte Magnetresonanztomographie der Brust (MRM)

Aus den epidemiologischen Daten ergibt sich die Notwendigkeit das Mammakarzinom frühzeitig zu entdecken und zu behandeln, bevor der Tumor eine Größe von 2 cm überschreitet oder Lymphknoten- oder Fernmetastasen aufgetreten sind. Die klassischen Früherkennungsmaßnahmen sind die Palpation, Mammographie und die Sonographie. Die Magnetresonanzmammographie (MRM) wird gemäß der S3 Leitlinie im Rahmen der Früherkennung für Frauen empfohlen, die ein familiär erhöhtes Risiko haben, an Brustkrebs zu erkranken [3]. Weitere in der S3-Leitlinie aufgeführte Indikationen sind die präoperative MRM bei Befunden der Kategorie BI-RADS (Breast Imaging and Reporting Data System) V und VI für das präoperative Staging bei lobulärem Mammakarzinom.

Die europäischen und US-amerikanischen MRM Empfehlungen erweitern die Indikationen auf ein erhöhtes Lebenszeiterkrankungsrisiko für Mammakarzinom über 20 - 25 %, familiär erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinome und stattgehabte Thoraxwandbestrahlung zur Behandlung eines Hodgkin-Lymphoms [30].

2.3. Magnetresonanzmammographie (MRM)

In der Tumordiagnostik sollte es Ziel bildgebender Verfahren sein, mit einer möglichst hohen Sensitivität Malignome zu erkennen und diese mit hoher Spezifität von gutartigen Veränderungen zu differenzieren, um nötige Interventionen zu veranlassen und unnötige zu vermeiden.

In den ersten MRM Studien wurde über Sensitivitäten von 88 % bis 93 % mit Spezifitäten von 37 % bis 83 % berichtet [9, 15, 33].

Neuere Studien mit Hochrisikopatientinnen für ein Mammakarzinom, die in spezialisierten Zentren durchgeführt wurden, berichten über Sensitivitäten der MRM von 77 % bis 94 % und Spezifitäten von 81 % bis 97 % [13, 14, 16, 19, 29, 35].

Richtlinien zur Durchführung der MRM existieren auf nationaler [3] und internationaler Ebene [1]. Sämtliche Richtlinien fordern eine T2-gewichtete

Sequenz und eine dynamische T1-gewichtete Sequenz nach Kontrastmittelgabe. Während die T2-gewichtete Sequenz über Gewebeeigenschaften wie den Flüssigkeitsgehalt Auskunft gibt, dient die kontrastmittelverstärkte T1-gewichtete Sequenz der Beschreibung morphologischer Kriterien von Befunden, wie Berandung, Form und Binnenmuster und der Detektion assoziierter Befunde, wie Mamillen- oder Hautretraktion, Hautverdickung und Ödemareale. Die Kontrastmitteldynamik, d.h. die Geschwindigkeit der Kontrastmittelanflutung in ein Gewebe (wash-in) und die evtl. folgende Kontrastmittelabflutung (wash-out) gibt Hinweise auf eine tumorassoziierte Gefäßneubildung (Angiogenese). Die T1-gewichtete Sequenz wird mit möglichst hoher örtlicher und zeitlicher Auflösung durchgeführt.

2.4. Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DW-MRT)

2.4.1. Diagnostische Bedeutung der Diffusion

Die Diffusion im Gewebe wird durch Hindernisse wie zelluläre Membranen oder Bindegewebsstrukturen behindert. Die Stärke und Richtung der Diffusion lässt somit Rückschlüsse auf die Gewebestruktur und die Größe des Extrazellulärraums zu. Diese Technik ist in der Hirn-MRT zur Frühdiagnostik einer Ischämie, die über eine Zellschwellung zu einem verkleinerten Extrazellulärraum führt oder für die Analyse der Nervenbahnen (diffusion tensor imaging) sehr verbreitet.

In Geweben mit dicht gepackten Tumorzellen kommt es auch zu einer Verkleinerung des Extrazellulärraums und damit zu einer geringeren Molekülbewegung (Diffusion).

Die Diffusionsmessung als ergänzende Diagnostik bei der Tumorsuche wird zunehmend bei der Leber- und Pankreasdiagnostik eingesetzt, ist derzeit jedoch noch keine Routinemethode in der MRM [12].

Ein Grund hierfür mag der hohe Anteil an Fettgewebe in der Brust sein, der eine Fettsättigungstechnik nötig macht. Diffusionsgewichtete Bilder sind T2-gewichtet. Hierbei kommt Fett signalreich zur Abbildung. Diffusionsgestörte

Areale sind bei steigenden Diffusionsfaktoren auch signalreich, wodurch sie sich in den diffusionsgewichteten Bildern ohne Fettsättigung nicht vom Fettgewebe unterscheiden würden.

In der vorliegenden Arbeit werden vier verschiedene Fettsättigungstechniken verglichen: Spektrale Fettsättigung (DW-FS) vor und nach Kontrastmittelgabe, Short-Time Inversion Recovery (DW-STIR), Spectral Presaturation Adiabatic with Inversion Recovery (DW-SPAIR) und Water Excitation (DW-WEX), jeweils vor Kontrastmittelgabe.

2.4.2. DW-MRT - Methode

Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DW-MRT) ist ein Verfahren, das die Messung der Diffusion (zufällige Bewegung) von Wasser im Gewebe ermöglicht. Die DW-MRT basiert auf der Anwendung schneller Spinechoepissequenzen zur Darstellung der Diffusion von Protonen entlang eines Gradienten (siehe Abb. 2).

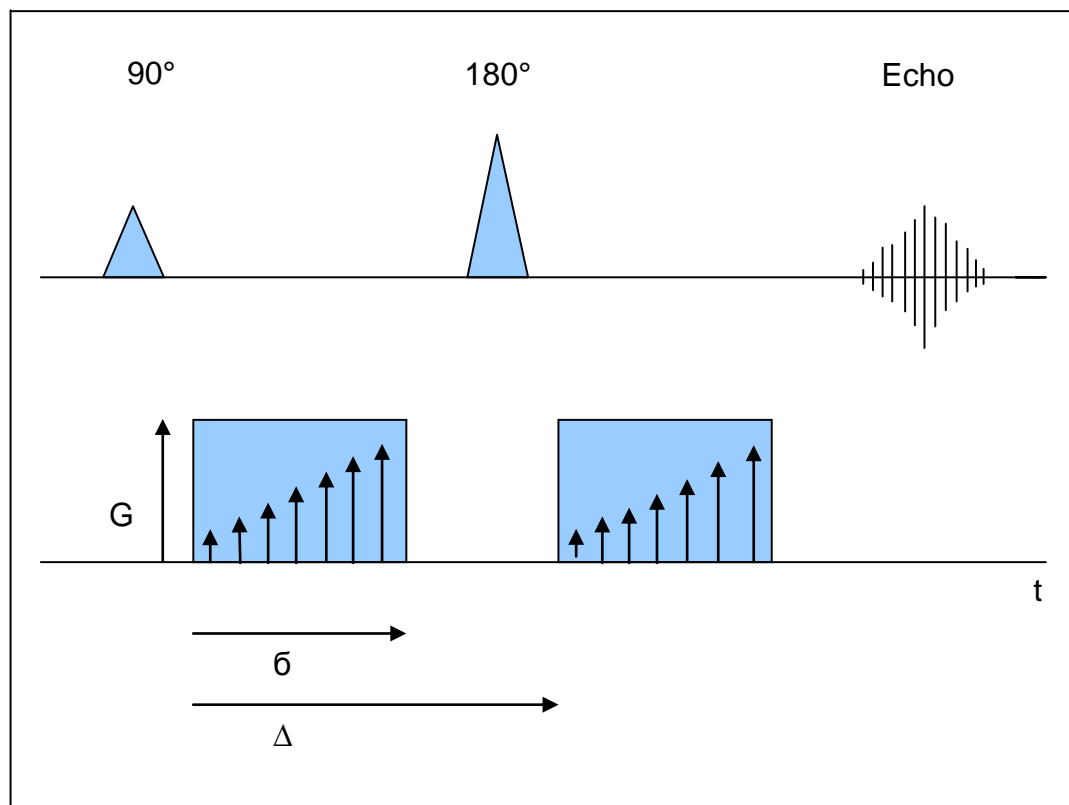


Abbildung 2: Spinechopulssequenz als Beispiel einer diffusionsgewichteten Sequenz. G = Amplitude des Gradienten, δ = Länge des Gradienten, Δ = Abstand zwischen zwei Gradienten, t = Zeit, 90° = 90° -Hochfrequenzanregungsimpuls, 180° = 180° -Rephasierungsimpuls.

Nach einem 90°-Hochfrequenzanregungsimpuls wird ein Dephasierungsgradientenpuls geschaltet. Dieser stört das homogene Magnetfeld und führt zur ortsabhängigen Änderung der Präzessionsfrequenz der Protonen und somit zur Phaseninkohärenz der Protonenspins. Es folgt ein 180°-Rephasierungsimpuls und ein zweiter Gradientenpuls, der in Gegenrichtung des ersten Gradientenpulses geschaltet wird, jedoch die gleiche Amplitude (G) und gleiche Länge (δ) aufweist wie der erste. Falls keine zufällige Diffusion der Protonen stattgefunden hat, kommt es durch den zweiten Gradientenpuls zur vollständigen Kompensation des ersten Dephasierungsgradientenpulses. Hat in der Zwischenzeit eine Protonenbewegung stattgefunden, so kann durch den zweiten Gradientenpuls der Ursprungszustand nicht wiederhergestellt werden. Es resultieren in Dephasierung verbliebene Protonenspins und somit ein Signalverlust.

Dieser Signalverlust lässt sich mit folgender Formel berechnen:

$$S = S_0 \cdot \exp - b \cdot ADC \quad (1)$$

Hierbei ist S der Signalverlust, S_0 das Signal ohne Gradient, ADC der Diffusionskoeffizient und b der Diffusionswert. Dieser setzt sich zusammen aus dem gyromagnetischen Verhältnis γ als Fundamentalkonstante, der Amplitude des Diffusionsgradienten G, der Länge des Gradientenimpulses δ und dem Intervall zwischen zwei Gradientenimpulsen Δ .

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \delta / 3 \right) \quad (2)$$

Somit resultiert für den Signalabfall folgende Formel:

$$S = S_0 \cdot \exp - \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \delta / 3 \right) ADC \quad (3)$$

Je höher b-Wert und Diffusionsbewegung, umso höher ist der Signalabfall.

Durch Umstellen der Formel (1) kommt man zu folgender Formel:

$$\ln(S_0/S) = b * ADC \quad (4)$$

bzw.

$$ADC = \ln(S_0/S) * b \quad (5)$$

Der Diffusionskoeffizient ADC entspricht direkt der Steigung der Regressionsgeraden in Diagramm 3. Zur Bestimmung des ADC-Wertes sind mindestens zwei Messungen mit unterschiedlichen b-Werten notwendig.

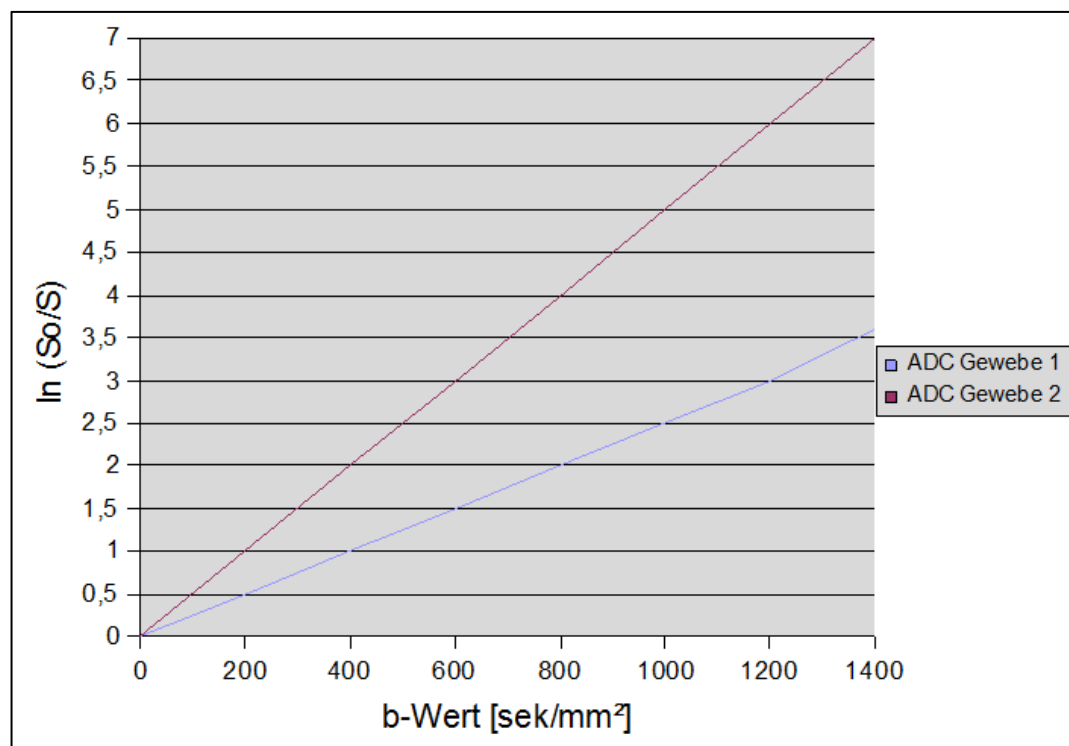


Abbildung 3: Abhängigkeit des Signalabfalls vom b-Wert. Es ist schematisch für zwei Gewebearten der $\ln(S_0/S)$ gegen den b-Wert aufgetragen. Gewebe 1 hat einen niedrigeren ADC-Wert als Gewebe 2, somit eine geringere Diffusion.

Je stärker die Diffusionsbewegung, desto stärker der Signalabfall, desto höher der ADC-Wert.

2.4.3. MR-Eigenschaften von Fett und Wasser

In vivo unterscheiden sich die an Wasser und Fett gebundenen Protonen in Gegenwart eines magnetischen Feldes durch zwei Eigenschaften:

1. Fett und Wasser besitzen eine um 3,5 ppm unterschiedliche Resonanzfrequenz, somit beträgt der Frequenzunterschied in einem Magnetfeld von 1,5 T ungefähr $3,5 \times 63 \text{ Hz} = 220 \text{ Hz}$. Dieser Unterschied in der Resonanzfrequenz wird auch als chemische Verschiebung (Chemical Shift) bezeichnet.
2. Fettgewebe weist im Vergleich zu Wasser eine sehr kurze T1-Relaxationszeit auf (Fett ca. 260 ms bei 1,5 T; Wasser ca. 3000 ms bei 1,5 T).

2.4.4. Diffusionsgewichtete Sequenz mit spektraler Fettsättigung (DW-FS)

Den Effekt des Chemical Shifts kann man mit frequenzselektiven Pulsen nutzen. Mit einem 90° -Vorpuls, der frequenzselektiv Fett anregt, sättigt man die fettgebundenen Protonen. Appliziert man nun einen 90° -Anregungspuls, kann dieser die fettgebundenen Protonen nicht mehr anregen (siehe Abb. 4).

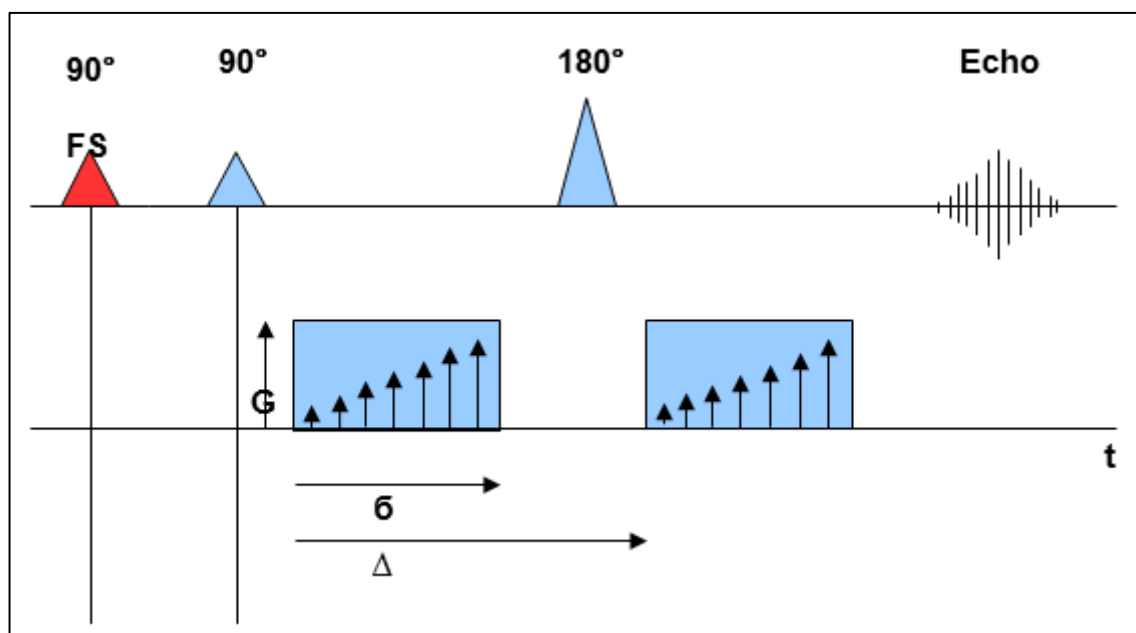


Abbildung 4: Nach einem fettselektiven 90° -Absättigungspuls folgt der 90° -Anregungspuls.

2.4.5. Diffusionsgewichtete Sequenz mit 180°-Inversionspuls (DW-short tau inversion recovery, STIR)

Mit nicht-selektiven Impulsen kann der Effekt der kürzeren T1-Relaxationszeit von Fett gegenüber Wasser genutzt werden. Bei der DW-STIR-Sequenz wird zunächst ein nicht-selektiver 180°-Inversionspuls geschaltet. Nach einer Inversionszeit (TI) folgt die eigentliche Sequenz. TI wird dabei so gewählt, dass der 90°-Impuls gerade zu dem Zeitpunkt gesendet wird, bei dem die T1-Relaxationskurve für Fett den Null-Durchgang hat, die Fettspins also exakt quermagnetisiert sind. Die Fettprotonen haben zu diesem Zeitpunkt keine Längsmagnetisierung, die angeregt werden könnte. Neben den Signalen der Fettprotonen werden mit der STIR-Technik die Signale aller Protonen mit kurzen, dem Fett ähnlichen T1-Werten unterdrückt (siehe Abb. 5).

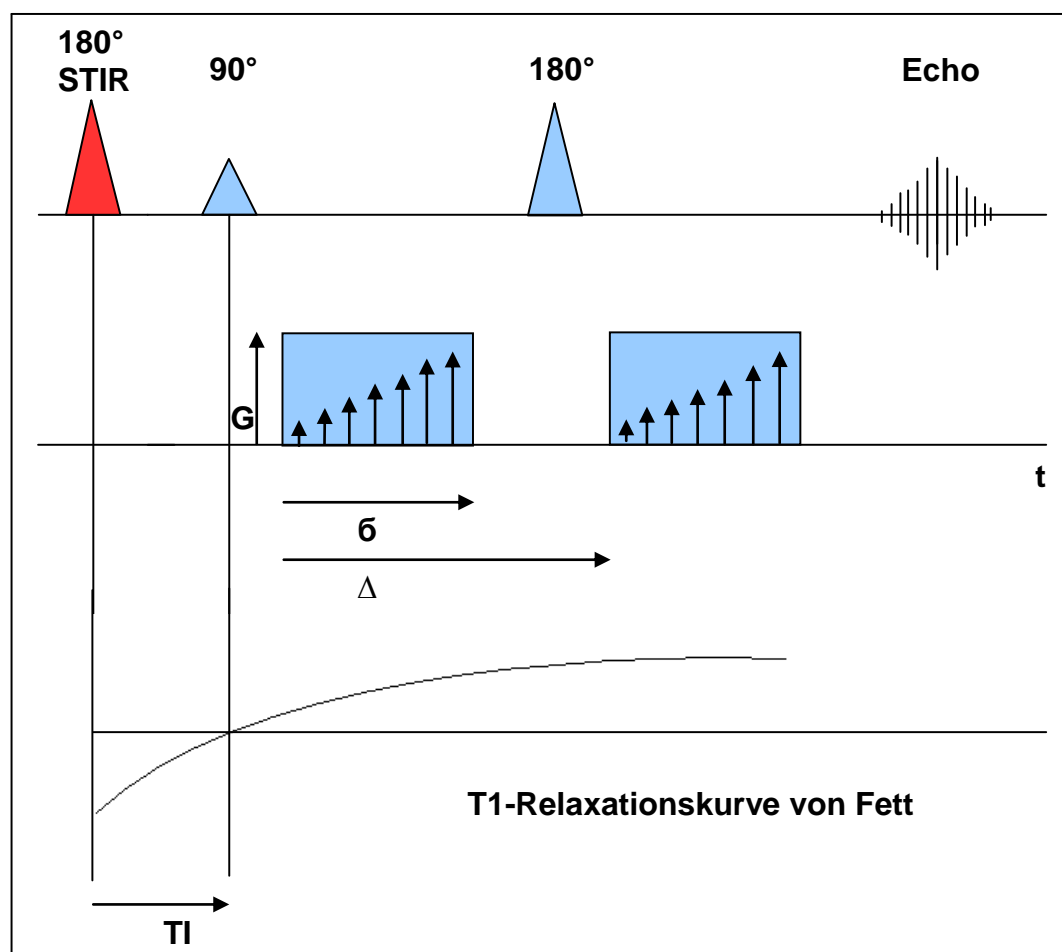


Abbildung 5: DW-STIR-Sequenz: Nach einem nicht-selektiven 180°-Umkehrpuls erfolgt der 90°-Anregungsimpuls zum Zeitpunkt TI des Nulldurchgangs von Fettgewebe.

2.4.6. Diffusionsgewichtete Sequenz mit selektivem 180°-Inversionspuls (DW-SPAIR)

Die DW-SPAIR verwendet im Gegensatz zur DW-STIR einen auf den Fett-Peak abgestimmten 180°-Vorpuls, um anschließend während des Null-Durchgangs der T1-Relaxationskurve für Fett den 90°-Impuls zu senden und hiermit eine Signalunterdrückung für Fett auszulösen.

Diese Technik ist im Gegensatz zu anderen Fettsättigungstechniken unempfindlicher gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten und invertiert bzw. sättigt lediglich die Fettspins (siehe Abb. 6).

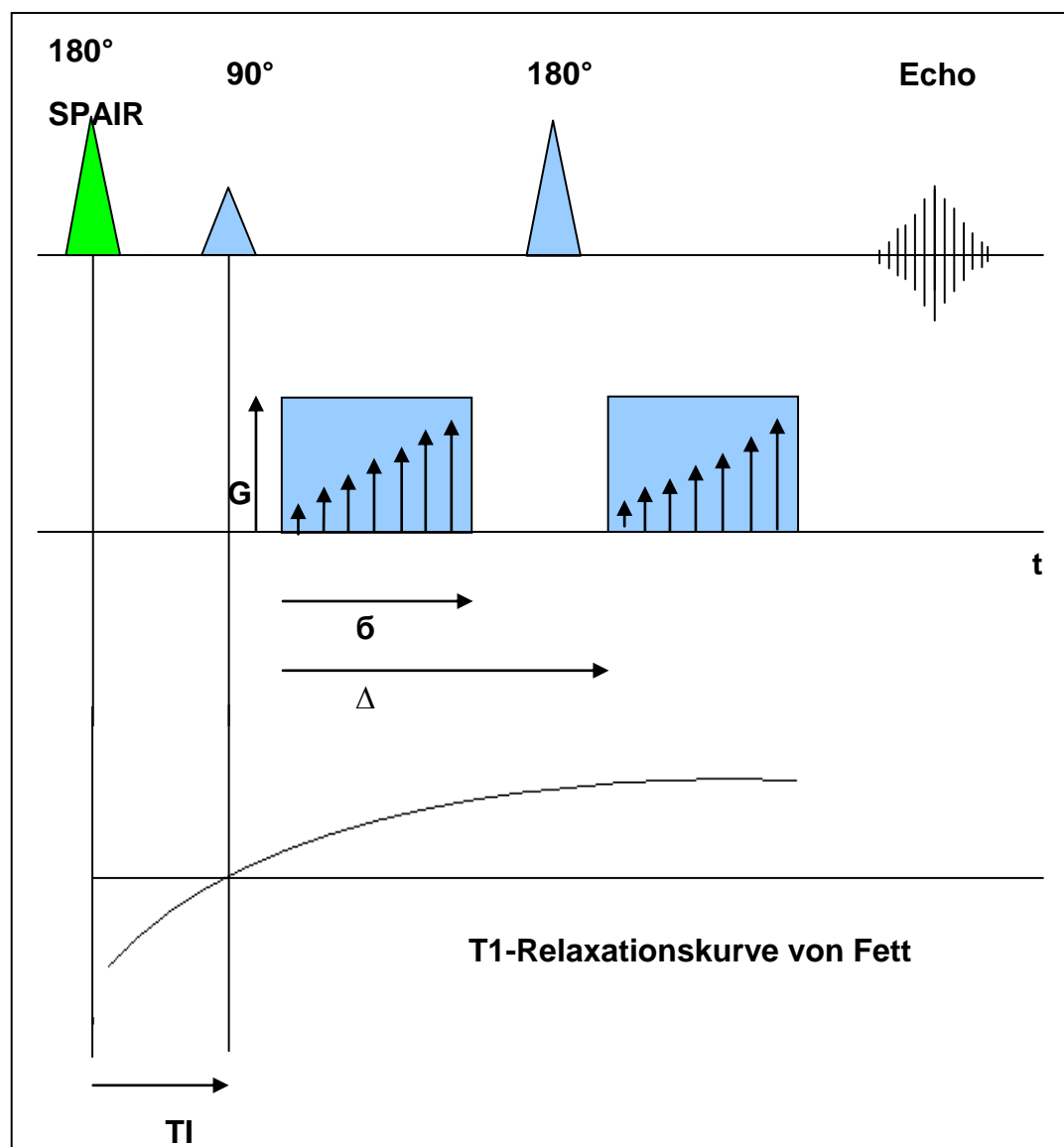


Abbildung 6: SPAIR-Sequenz: Nach einem fett-selektiven 180°-Vorpuls wird zum Zeitpunkt des Nulldurchgangs von Fett die diffusionsgewichtete Sequenz begonnen.

2.4.7. Diffusionsgewichtete Sequenz mit selektiver Wasseranregung (DW-WEX)

Bei der DW-WEX-Technik wird nicht das Fettgewebe durch gezielte Hochfrequenzpulse gesättigt, sondern es erfolgt die selektive Anregung der Wasserspins. Damit ist die selektive Wasseranregung eine indirekte Form der Fettsättigung.

2.5. Zielsetzung und Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Aussagekraft der vorgenannten verschiedenen diffusionsgewichteten Sequenzen einer MRM zu vergleichen. Zusätzlich soll überprüft werden, welche der Sequenzen sich zur Differenzierung von malignen und benignen Läsionen am besten eignet und ob die intravenöse Kontrastmittelgabe einen Einfluss auf die ADC-Werte hat.

Es wurden Messungen mit drei verschiedenen b-Werten (b-50, b-400 und b-800) durchgeführt und ermittelt, ob unterschiedliche Kombinationen dieser Messungen Unterschiede in den ADC-Werten hervorrufen.

Zusätzlich wurde der Einfluss von hormonellen Faktoren wie Rezeptorstatus und Differenzierungsgrad des Tumors auf den ADC-Wert untersucht.

3. Material und Methoden

3.1. Patienten

Vom 17. Februar 2006 bis 21. Dezember 2007 wurden am Radiologischen Institut des Universitätsklinikums Erlangen bei 121 Patientinnen eine MRM der Brust mit zusätzlichen diffusionsgewichteten Sequenzen durchgeführt. Die teilnehmenden Patientinnen gaben nach der erforderlichen Aufklärung ihre Zustimmung zur MRM. Die Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission gebilligt.

3.2. Protokolle

Die Bilder wurden an zwei 1,5 T Geräten (Magnetom Avanto und Magnetom Espree, beide Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) mit einer geeigneten Brustoberflächenspule (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) in Bauchlagerung der Patientinnen erstellt.

Das Standard-MRT-Protokoll enthält eine axiale T2-gewichtete STIR Sequenz, eine native und eine kontrastmittelunterstützte sagittale T1-gewichtete dreidimensionale Gradientenechopulssequenz (3D-GRE-Pulssequenz) und eine axiale dynamische 3D-GRE-Pulssequenz mit einer Aufnahme vor und fünf Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe (Tabelle 3).

Das Kontrastmittel (0,1 mmol pro kg Körpergewicht Gadobutrol, Gadovist®, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) wurde über eine kubitale Vene nach der ersten von sechs dynamischen Aufnahmen mit einem MR-kompatiblen Injektor (Spectris: Medrad, Pittsburgh, PA, USA) mit einem Fluss von 1 ml/s injiziert, gefolgt von einem 20ml NaCl-Bolus mit einem Fluss von 1 ml/s .

MRM Protokoll			
Sequenztyp	T2-gewichtete STIR-Sequenz	T1-gewichtete 3D-GRE-Pulssequenz	3D-GRE-Pulssequenz
Ausrichtung	axial	sagittal	axial
TR/TE/TI	7200/85/250 ms	21/4,8 ms	11/4,8 ms
FOV	380 x 380 mm	180 x 180 mm	360 x 360 mm
Matrix	512 x 358	512 x 512	512 x 430
Schichtdicke	3 mm	2 mm	3 mm
Ortsauflösung	1,1 x 0,7 x 3,0 mm	0,4 x 0,4 x 2,0 mm	0,8 x 0,7 x 3 mm
Aquisitionszeit	3:30 min	4:42 min	1:07 min
Kontrastmittelgabe	nativ	nativ und KM-unterstützt	dynamisch

Tabelle 3: Standard-MRM-Protokoll

3.3. Protokoll der diffusionsgewichteten Sequenzen

Zusätzlich zu dem normalen MRM-Protokoll wurden vier verschiedene fettgesättigte DW-Sequenzen mit b-Werten von 50, 400 und 800 gemessen.

MRM Protokoll diffusionsgewichtete Sequenzen				
Sequenztyp	DW-FS	DW-STIR	DW-SPAIR	DW-WEX
Ausrichtung	axial	axial	axial	axial
TR/TE/TI	4100/98/150 ms	8400/98/190 ms	5900/87 ms	3600/89 ms
FOV	340 x 170 mm	340 x 170 mm	340 x 170 mm	340 x 170 mm
Matrix	192 x 96	192 x 96	192 x 96	192 x 96
Schichtdicke	4 mm	4 mm	4 mm	4 mm
Ortsauflösung	1,8 x 1,8 x 4,0 mm	1,8 x 1,8 x 4,0 mm	1,8 x 1,8 x 4,0 mm	1,8 x 1,8 x 4,0 mm
Aquisitionszeit	1:18 min.	2:40 min.	1:51 min.	1:07 min.
Kontrastmittelgabe	nativ und KM-unterstützt	kein KM	kein KM	kein KM

Tabelle 4: : Protokoll der diffusionsgewichteten Sequenzen

3.4. Datenauswertung

Die Brust-MRT wurde im Konsensus von einer Studentin im praktischen Jahr und zwei Radiologen mit mehr als fünf Jahren Erfahrung in der Brust-MRT-Bildgebung ausgewertet.

Einschlusskriterien für die Bewertung der DW-Bilder waren ein histologisch nachgewiesener Herdbefund mit einem Durchmesser von mehr als 5 mm oder bei einer zentral nekrotischen Läsion ein Randwall von mehr als 5 mm Breite, gemessen jeweils in einer frühen (2 bis 3 Minuten) Aufnahme nach Kontrastmittelgabe in der dynamischen MRT-Serie, und eine gute Bildqualität der DW Sequenzen. Als gute Bildqualität wurde eine eindeutige Erkennbarkeit der Läsion in der DW-Sequenz mit den b-Werten $b = 50$ und $b = 400$ definiert.

3.5. Berechnung des ADC-Wertes

Die Berechnung der ADC-Werte aus den drei Pulssequenzen mit den b-Werten 50, 400 und 800 erfolgt pixelbasiert ohne Bewegungskorrektur. Somit ist eine richtige Bestimmung des ADC-Wertes nur möglich, wenn es zwischen der b-50 und der b-400, bzw. der b-400 und der b-800 Messung nicht zu einer örtlichen Verschiebung der Läsion gekommen ist.

Vor der Berechnung der ADC Werte wurden daher die drei Pulssequenzen visuell im Konsensus bezüglich einer örtlichen Verschiebung der Läsionen bewertet. Wurde eine örtliche Verschiebung zwischen der b-50 und der b-400 Messung gefunden, wurde kein ADC-Wert ermittelt und die entsprechende Messung nicht berücksichtigt.

Kam es zu einer örtlichen Verschiebung der Läsion zwischen der b-400 und b-800-Messung, wurde der ADC-Wert nur aus der Messung von b-50 und b-400 bestimmt. Wenn keine örtliche Verschiebung der Läsion zwischen den einzelnen Messungen auftrat, wurden drei unterschiedliche ADC-Werte bestimmt, aus der b-50 und b-400-Messung, aus der b-50 und b-800-Messung und aus der b-50-, b-400- und b-800-Messung. Diese werden im Folgenden mit $ADC_{50/400}$, $ADC_{50/800}$ und $ADC_{50/400/800}$ bezeichnet.

3.6. Die Auswertung des ADC-Wertes

Die Läsionen wurden in der Subtraktion der nativen und zweiten dynamischen Sequenz nach Kontrastmittelgabe lokalisiert und ausgemessen. Erfüllten sie die Einschlusskriterien, wurden sie in den diffusionsgewichteten Bildern identifiziert. In den b-800-Bildern der DW Sequenz wurde die zu messende Region (Region Of Interest, ROI) in den Bereich der Läsion eingezeichnet, der die homogenste Signalgebung zeigte, und in die ADC-Karte kopiert. Die ROI war im Durchschnitt fünf Voxel groß. Bei einer örtlichen Verschiebung der Läsion zwischen der b-400 und b-800 Messung wurde die ROI in die b-400 Messung eingezeichnet und entsprechend in die ADC-Karte kopiert.

In zentral nekrotischen Läsionen wurde die ROI in den KM-aufnehmenden Randwall eingezeichnet.

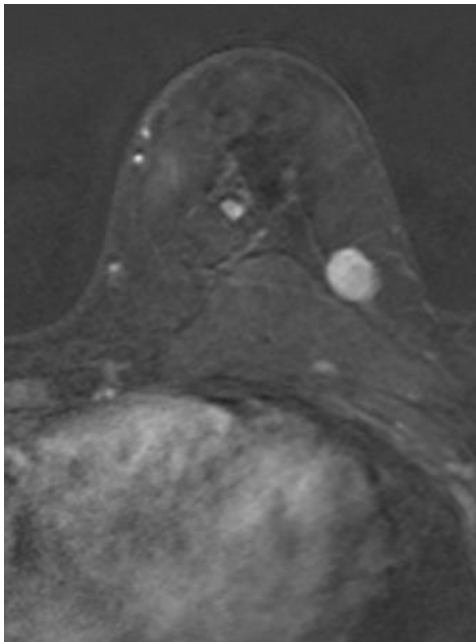


Abbildung 7: Subtraktion

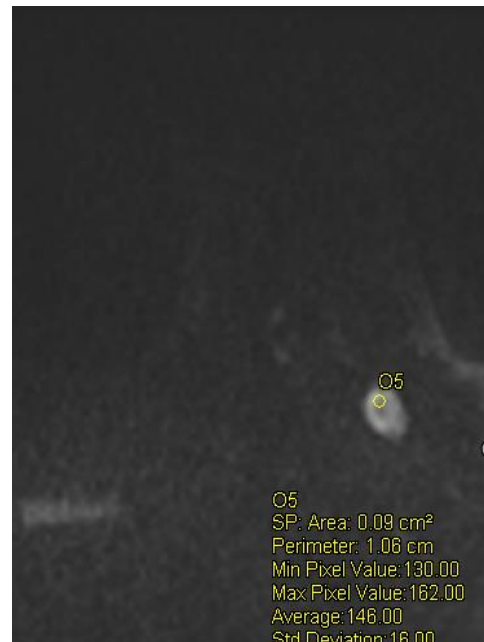


Abbildung 8: ROI in b-800

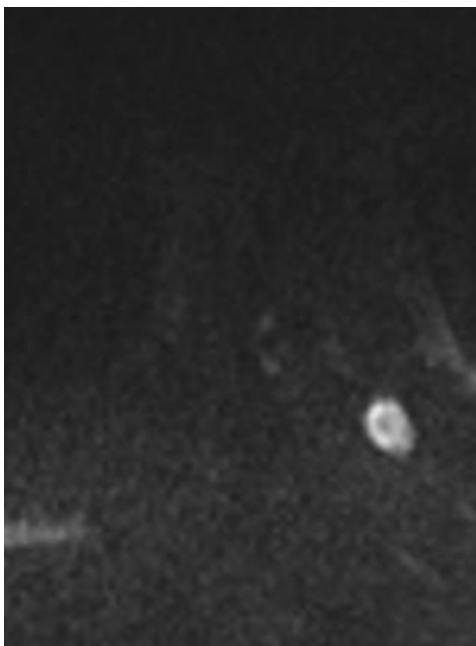


Abbildung 9: b-800 DW

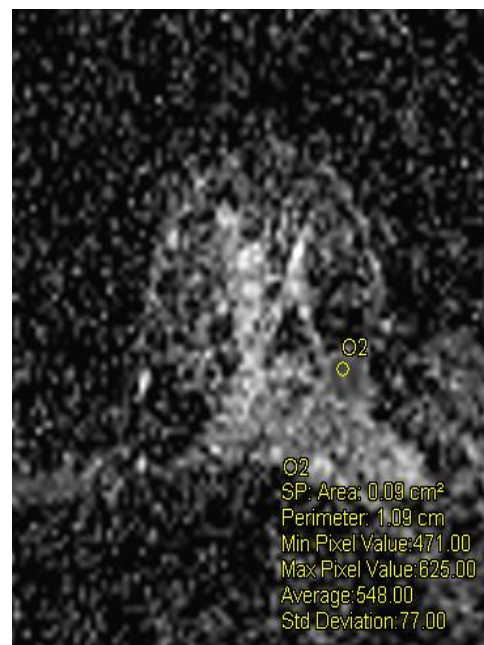


Abbildung 10: ADC-Map

Eine 52-jährige Patientin mit einem 12 mm großen, wenig differenzierten duktalem Mammakarzinom der linken Brust. In den b-800-Bildern der DW-Sequenz (Abb. 9) wurde die zu messende Region in den ventralen Bereich eingezeichnet und in die ADC-Karte kopiert.

3.7. Histologie

Ein histologisches Präparat der betreffenden Läsionen wurde über Nadel- oder Exstirpationsbiopsie gewonnen.

Neben der Dignitätsbeurteilung wurde eine histologische Identifikation der Läsionen vorgenommen. Die malignen Tumoren wurden im Hinblick auf ihren Differenzierungsgrad (Grading), das Vorhandensein und die Konzentration von Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren sowie den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor HER2/neu untersucht.

3.7.1. Konzentration von Östrogen- und Progesteronrezeptoren

Mit einem immunhistochemischen Nachweis [ER-ICA, PgR-ICA (Estrogen-/Progesteron-Rezeptor Immuno Cytochemical Assay)] erfolgt der direkte, visuell sichtbare Nachweis des nukleären Rezeptorproteins mittels monoklonaler Antikörper. Positiv reagierende Zellkerne zeigen eine Anfärbung. Der Anteil angefärbter, somit positiver Zellkerne wird in Prozent angegeben, im Folgenden mit PP (Prozentsatz positiver Zellkerne) abgekürzt.

3.7.2. Status des Wachstumsfaktors HER2/neu

Die Einteilung nach dem Wachstumsfaktor HER2/neu erfolgt in sieben verschiedene Kategorien (0/negativ; 1+/negativ; 2+/negativ; 1+/positiv; 2+/positiv; 3+/positiv und positiv). In Absprache mit den Kollegen der Pathologie (UK Erlangen) wurden die Kategorien wie folgt zusammengefasst:

positiv=1+/positiv; 2+/positiv; 3+/positiv und positiv

negativ= 0/negativ

Im Fall der Kategorien 1+/negativ; 2+/negativ galt der Befund als negativ, wenn nicht der zusätzlich erhobene CISH-Status (CISH=Chromogene-in-situ-Hybridisierung, Verfahren zum Nachweis des HER2/neu-Gens) positiv war.

3.8. Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 11.5 (SPSS Inc., U.S.A.) erstellt.

3.8.1. Deskriptive Statistik

Es wurden deskriptive Statistiken zur Indikation zur MRM, zur Anzahl der Patientinnen, der Größe, Histologie, Anzahl der Läsionen und Anzahl der Untersuchungen angefertigt.

3.8.2. Erkennbarkeit und örtliche Verschiebung der Läsion

Es wurde überprüft, wie viele Läsionen in den einzelnen DW-Sequenzen erkennbar waren.

Es wurde überprüft, wie viele örtliche Verschiebungen von Läsionen zwischen den Einzelmessungen auftraten.

Es wurde kontrolliert, ob diese Häufigkeiten in den Läsionsverschiebungen zufällig waren oder ob einige Sequenzen signifikant mehr Läsionsverschiebungen aufwiesen als andere (McNemar-Test).

Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests wurde geprüft, ob die Häufigkeit der Läsionsverschiebungen zwischen b-400 und b-800 von der Dignität des Tumors abhängig war.

3.8.3. Vergleich der ADC-Werte innerhalb einer Sequenz

Anhand des T-Tests für verbundene Stichproben wurden die drei ADC-Werte $ADC_{50/400}$, $ADC_{50/800}$ und $ADC_{50/400/800}$ innerhalb einer Sequenz auf signifikante Unterschiede überprüft.

3.8.4. Vergleich der ADC-Werte im Hinblick auf Dignität

Unter Zuhilfenahme des Welch-Tests (als Modifikation des T-Tests bei fehlender Gleichheit der Varianzen) wurde der Durchschnitt der ADC_{50/400/800} benigner Läsionen und der Durchschnitt der ADC_{50/400/800} maligner Läsionen auf signifikante Unterschiede überprüft.

3.8.5. Paarweiser Vergleich der ADC-Werte einzelner Sequenzen gegeneinander

Die ADC_{50/400} jeder Sequenz wurden paarweise mittels T-Test verglichen, jeweils ohne nach Dignität aufzuteilen und nach Dignität aufgeteilt.

3.8.6. Mögliche Abhängigkeit des ADC-Werts von histopathologischen Merkmalen

Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den histopathologischen Merkmalen und der Höhe des ADC-Werts vorlag. Hierzu wurden alle ADC-Werte aller Sequenzen mittels Korrelationskoeffizienten nach Pearson auf einen Zusammenhang mit der Konzentration der Östrogen- und Progesteronrezeptoren untersucht. Alle ADC-Werte aller Sequenzen wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf einen möglichen Zusammenhang zum HER2/neu-Status der betreffenden Läsionen überprüft.

Mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests wurden alle ADC-Werte jeder Sequenz auf ihren Zusammenhang zum Differenzierungsgrad des Tumors (Grading) verglichen.

Unter Zuhilfenahme des Wilcoxontests wurde untersucht, ob in der DW-FS-Sequenz die ADC-Werte abhängig vom Grading vor und nach Kontrastmittelgabe einen signifikanten Unterschied zeigen.

3.9. Optimierung des ADC-Grenzwertes in der klinischen Routine

Es wurde untersucht, inwieweit die Messung der ADC-Werte ein geeignetes Testverfahren ist, um die Dignität einer Läsion vorherzusagen.

3.9.1. Optimierung des ADC-Grenzwertes hinsichtlich Sensitivität und Spezifität

Es wurden für alle ADC-Werte aller Sequenzen Grenzwerte ermittelt, die sich an der optimalen diagnostischen Genauigkeit orientieren. Zur Veranschaulichung des Einflusses der Sensitivität und Spezifität wurden ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic) angefertigt. Es wurde für jede ROC-Kurve die Fläche unterhalb der Kurve (AUC = Area Under the Curve) angegeben.

3.9.2. Optimierung des ADC-Grenzwertes mit Maximierung der Sensitivität bei akzeptabler Spezifität

In normalverteilten Beobachtungsreihen gibt die Standardabweichung σ das Maß der Streuung der Werte einer Zufallsvariablen um ihren Mittelwert μ an. Hierbei liegen 68,3 % der Werte innerhalb des Intervalls $\mu \pm 1\sigma$, 95,4 % im Intervall $\mu \pm 2\sigma$ und 99,7 % im Intervall $\mu \pm 3\sigma$.

Somit liegen – statistisch gesehen – 99,7 % aller ADC-Werte maligner Läsionen unterhalb des Wertes, der sich aus der Addition des Mittelwertes maligner Läsionen und drei Standardabweichungen ergibt.

Durch die Addition des Mittelwertes maligner Läsionen und drei Standardabweichungen zur Bestimmung des Grenzwerts erwarteten wir, 99,7 % aller malignen Läsionen zu erfassen. Es wurden analog Spezifität, Sensitivität, negativer und positiver Vorhersagewert und die diagnostische Genauigkeit bestimmt.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Statistik

4.1.1. Patienten

Es wurden 121 Patientinnen mit 159 Läsionen untersucht. 14 Läsionen von 13 Patientinnen wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen. Neun Läsionen entsprachen aufgrund ihrer Größe nicht den Einschlusskriterien. Hiervon waren zwei benigne (Fibrose und Mastopathie mit Adenose) und sieben maligne [ein tubuläres Mammakarzinom mit Anteil eines low-grade duktales Carcinoma in Situ (DCIS), vier invasiv duktales Karzinome (IDC), hiervon ein Rezidiv, ein invasives Mammakarzinom und ein invasiv lobuläres Karzinom (ILC) mit Anteilen eines lobulären Carcinoma in Situ (CLIS)]. Drei Läsionen erwiesen sich histologisch als Lymphknoten und eine Läsion als Zyste.

In einem Fall (maligne, ILC mit CLIS-Anteil) führten technische Probleme bei der Datenübertragung zum Ausschluss, die Daten waren nicht auswertbar.

Es wurden folglich 115 Patientinnen mit einem mittleren Alter von $50,2 \pm 12,6$ Jahren (21 bis 78 Jahre) mit insgesamt 145 Läsionen in die Auswertung einbezogen.

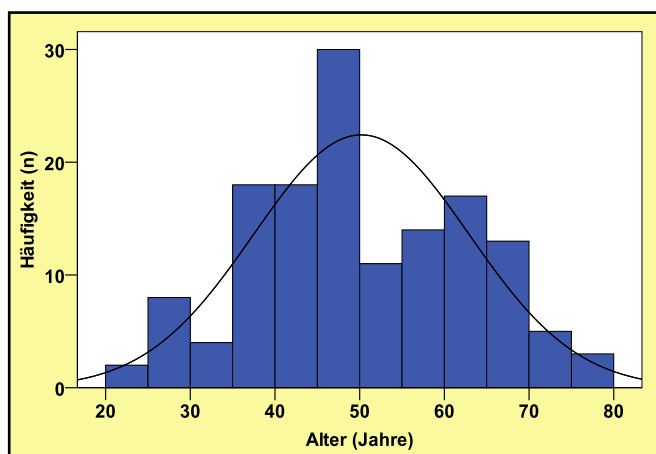


Abbildung 11: Alter der Patientinnen (Jahre)

4.1.2. Indikationen zur Magnetresonanzmammographie

Die Indikation zur MRM war bei 87/115 Patientinnen Ausschluss der Multizentrität bzw. Multifokalität, bei sechs Patientinnen die Differenzierung zwischen Narbengewebe und Rezidiv. Zweimal sollte eine Verlaufsbeurteilung unter neoadjuvanter Therapie erfolgen, 18 Patientinnen wiesen in Sonographie und Mammographie weiter abklärungsbedürftige Befunde, bzw. BI-RADS 0, auf. Jeweils zwei Patientinnen erhielten die MRT bei CUP-Syndrom (CUP = Cancer of Unknown Primary) bzw. nach einer auffälligen Galaktographie.

4.1.3. Anzahl und Größe der Läsionen

88 Patientinnen wiesen eine Läsion auf, 24 zwei Läsionen und bei drei Patientinnen wurden drei Läsionen in die Auswertung einbezogen. Die mittlere Größe der Läsionen betrug $1,6 \pm 0,9$ cm (0,6 bis 7 cm). Die mittlere Größe der benignen Läsionen betrug $1,5 \pm 0,8$ cm und die der malignen Läsionen $1,6 \pm 0,9$ cm.

4.1.4. Histologie

35 der 145 in die Auswertung einbezogenen Läsionen waren benigne (23 Fibroadenome, hiervon ein Fibroadenom mit atypischen Proliferaten und drei mit sklerosierten Anteilen; sieben Mastopathien, einmal Narbengewebe, drei sklerosierende Adenome und ein Phylloides tumor mit Borderline-Dignität). Die übrigen 110 Läsionen waren maligne (89 IDC, hiervon vier DCIS, 30 mit DCIS-Anteil, drei Rezidivtumoren, hiervon einer mit DCIS-Anteil; zehn ILC, ein Karzinosarkom, drei cribriforme invasive Mammakarzinome, zwei muzinöse Karzinome, je ein basales, ein invasives, ein medulläres und ein tubuläres und ein nicht näher spezifiziertes Mammakarzinom).

4.1.5. Anzahl der Untersuchungen

Bei allen 145 Läsionen wurde die DW-FS-Sequenz durchgeführt. 82 Läsionen wurden mittels DW-FS-Sequenz nach Kontrastmittelgabe untersucht, 100 mittels DW-STIR, 27 mittels DW-SPAIR und 47 mittels DW-WEX.

4.2. Erkennbarkeit und örtliche Verschiebung der Läsionen

4.2.1. Erkennbarkeit der Läsionen in den diffusionsgewichteten Bildern

Zunächst wurden die Läsionen bezüglich ihrer Erkennbarkeit beurteilt. Neun Läsionen, die nur in den b-50-Bildern (N=5) oder gar nicht (N=4) erkennbar waren, konnten nicht ausgewertet werden.

19 Läsionen waren nur in den b-50- und den b-400-Bildern zu erkennen, alle anderen waren auch in den b-800-Bildern zu erkennen.

4.2.2. Örtliche Verschiebung der Läsionen zwischen den Diffusionsmessungen

Es gab keine örtliche Verschiebung zwischen der b-50 und b-400-Messung der DW-FS. Bei 3/80 Läsionen (3,8 %, drei maligne) in der DW-FSKM-Sequenz trat eine örtliche Verschiebung auf, bei 2/100 (2 %, zwei maligne) in der DW-STIR-Sequenz und bei 5/45 (10,6 %, fünf maligne) in der DW-WEX. Bei der DW-SPAIR gab es insgesamt 12/27 örtliche Verschiebungen der Läsionen (44,4 %, zwei benigne und zehn maligne).

Zwischen der b-400 und der b-800 Aufnahme traten 49/143 (34,3 %) örtliche Läsionsverschiebungen während der DW-FS auf (15 benigne und 34 maligne), 40/80 (50 %, neun benigne und 31 maligne) während DW-FSKM und 67/100 (67 %, 16 benigne und 51 maligne) während DW-STIR. Während der DW-SPAIR waren es 11/27 Läsionsverschiebungen (40,7 %, zwei benigne und neun maligne) und bei der DW-WEX 12/45 (26,7 %, vier benigne und acht maligne).

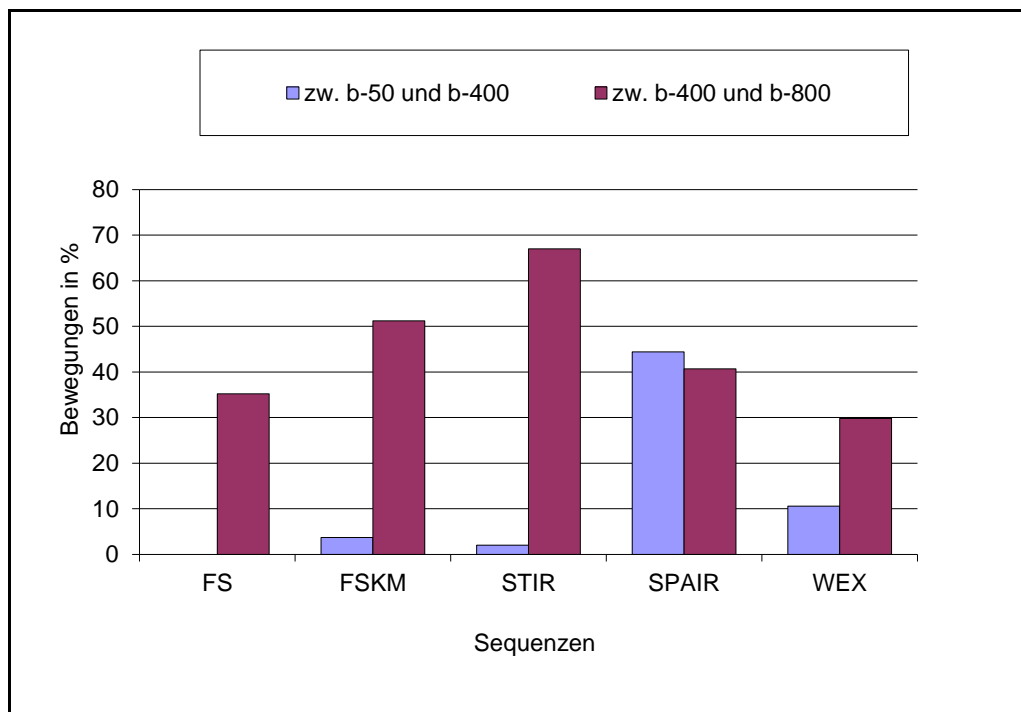


Abbildung 12: Örtliche Verschiebung zwischen den einzelnen Messungen, nach Sequenzen geordnet

Nach Analyse der örtlichen Verschiebung konnten 391 Untersuchungen ausgewertet werden. Bei 211/391 Untersuchungen konnten die b-800-Messungen verwendet werden. Bei paarweisem Vergleich hatte die DW-WEX Sequenz signifikant weniger örtliche Verschiebung als alle anderen Sequenzen. Die DW-Sequenzen mit spektraler Fettsättigung vor und nach Kontrastmittelgabe hatten signifikant weniger örtliche Verschiebung als die DW-STIR.

Es gab keine Patientin, die sowohl die DW-STIR-Sequenz als auch die DW-SPAIR oder die DW-WEX-Sequenz durchlief, somit konnten hier keine örtlichen Verschiebungen von Läsionen verglichen werden.

Sequenz 1	Sequenz 2	Gemeinsame Fälle N	Gemeinsame örtl. Verschiebung	Anzahl örtlicher Verschiebungen von Läsionen, die nur in einer Sequenz auftreten (Sequenz 1/Sequenz 2)	Differenz der einzelnen örtl. Verschiebungen von Läsionen, Sequenz 2 – Sequenz 1		Signifikanz
					Anzahl	in %	
DW-FS	DW-FSKM	78	36	2/5	3	3,8	p=0,45
DW-FS	DW-STIR	99	26	2/42	40	40,4	p<0,01
DW-FS	DW-SPAIR	25	8	2/6	4	16,0	p=0,29
DW-FS	DW-WEX	43	6	14/2	-12	-27,9	p=0,01
DW-FSKM	DW-STIR	35	18	0/11	11	31,4	p<0,01
DW-FSKM	DW-SPAIR	25	12	1/2	1	4,0	p=1,00
DW-FSKM	DW-WEX	43	6	17/2	-15	-34,9	p<0,01
DW-STIR	DW-SPAIR	Keine gemeinsamen Fälle					
DW-STIR	DW-WEX	Keine gemeinsamen Fälle					
DW-SPAIR	DW-WEX	26	1	14/29	-12	-46,2	p<0,01

Tabelle 5: Unterschiede in der Häufigkeit örtlicher Verschiebungen von Läsionen zwischen den einzelnen Sequenzen. Es gab keine Patientin, die sowohl die DW-STIR-Sequenz als auch die DW-SPAIR oder DW-WEX durchlief, somit können hier keine Häufigkeiten örtlicher Verschiebungen verglichen werden. (Mc-Nemar-Test)

Es ließ sich bei keiner Sequenz ein signifikanter Unterschied zwischen benignen und malignen Läsionen in der Häufigkeit örtlicher Verschiebungen von Läsionen feststellen (Tab. 6).

	Benigne	Hiervon örtlich verschoben:		Maligne	Hiervon örtlich verschoben:		Signifikanz
		Anzahl	Prozent		Anzahl	Prozent	
DW-FS	35	15	42,9 %	107	33	30,8 %	p=0,220
DW-FSKM	20	9	45 %	58	32	55,2 %	p=0,450
DW-STIR	25	16	64 %	74	52	70,3 %	p=0,621
DW-SPAIR	4	2	50 %	22	13	59,1 %	p=1,000
DW-WEX	10	1	10 %	34	7	20,6 %	p=0,659

Tabelle 6: Häufigkeit örtlicher Verschiebungen von Läsionen nach Dignität unterteilt

4.3. Vergleich der einzelnen ADC-Werte innerhalb einer Sequenz

4.3.1. ADC-Werte innerhalb DW-FS-Sequenz

Bei der DW-FS-Sequenz war der Mittelwert der $ADC_{50/400}$ -Werte $1,2224 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, der $ADC_{50/800}$ -Werte $1,1227 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ und der $ADC_{50/400/800}$ -Werte $1,1184 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Der Unterschied der ADC-Werte zwischen allen drei Einzelmessungen war signifikant ($p < 0,001$).

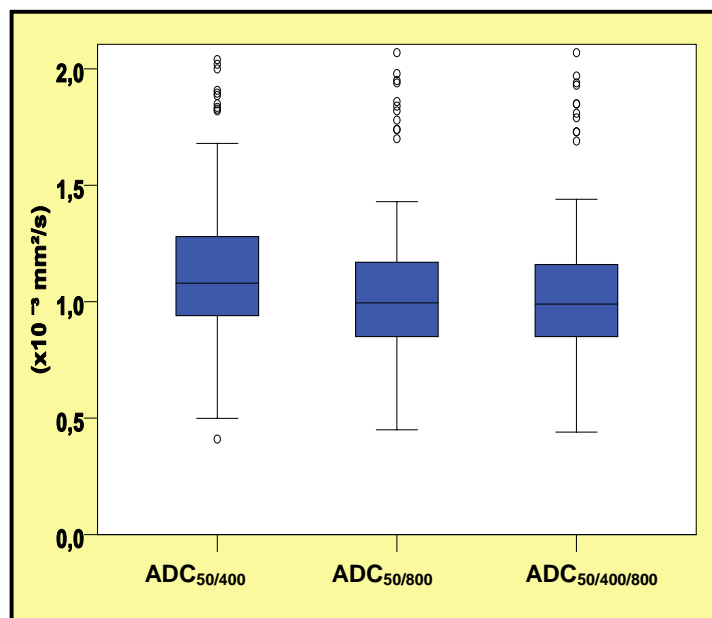


Abbildung 13: ADC-Werte aller drei Einzelmessungen der DW-FS-Sequenz, graphische Darstellung mit Fehlerbalken.

	DW-FS-Sequenz	DW-FS-Sequenz	DW-FS-Sequenz
	$ADC_{50/400}$ (x $10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	$ADC_{50/800}$ (x $10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	$ADC_{50/400/800}$ (x $10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)
Mittelwert	1,2224	1,1227	1,1184
STW	0,4393	0,4463	0,4467
Minimum	0,41	0,45	0,44
Maximum	2,66	2,78	2,77
Median	1,1100	0,9950	0,9900
N	142	94	94

Tabelle 7: Vergleich der ADC-Werte innerhalb der DW-FS-Sequenz

4.3.2. ADC-Werte innerhalb DW-FSKM-Sequenz

Bei der kontrastmittelunterstützten DW-FS-Sequenz war der Mittelwert der $ADC_{50/400}$ -Werte $1,1463 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, der $ADC_{50/800}$ -Werte $1,1484 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ und der $ADC_{50/400/800}$ -Werte $1,1430 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Es bestand zwischen $ADC_{50/400}$ und $ADC_{50/400/800}$ ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$).

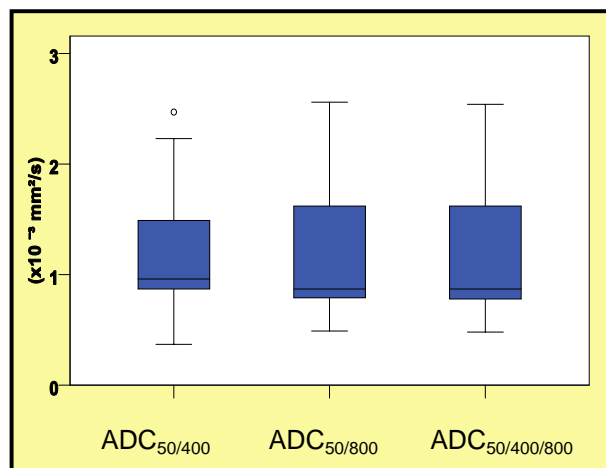


Abbildung 14: ADC-Werte aller drei Einzelmessungen der kontrastmittelunterstützten DW-FSKM-Sequenz, graphische Darstellung mit Fehlerbalken.

	FSKM-Sequenz $ADC_{50/400}$ ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	FSKM-Sequenz $ADC_{50/800}$ ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	FSKM-Sequenz $ADC_{50/400/800}$ ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)
Mittelwert	1,1463	1,1484	1,1430
STW	0,4835	0,5648	0,5639
Minimum	0,36	0,49	0,48
Maximum	2,47	2,56	2,54
Median	0,9700	0,8700	0,8700
N	75	37	37

Tabelle 8: Vergleich der ADC-Werte innerhalb der kontrastmittelunterstützten DW-FS-Sequenz

4.3.3. ADC-Werte innerhalb DW-STIR-Sequenz

Bei der DW-STIR-Sequenz war der Mittelwert der $ADC_{50/400}$ -Werte $1,2566 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, der $ADC_{50/800}$ -Werte $1,2555 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ und der $ADC_{50/400/800}$ -Werte $1,2577 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Es bestanden signifikante Unterschiede zwischen $ADC_{50/400}$ und $ADC_{50/800}$ ($p=0,043$) und zwischen $ADC_{50/400}$ und $ADC_{50/400/800}$ ($p=0,039$).

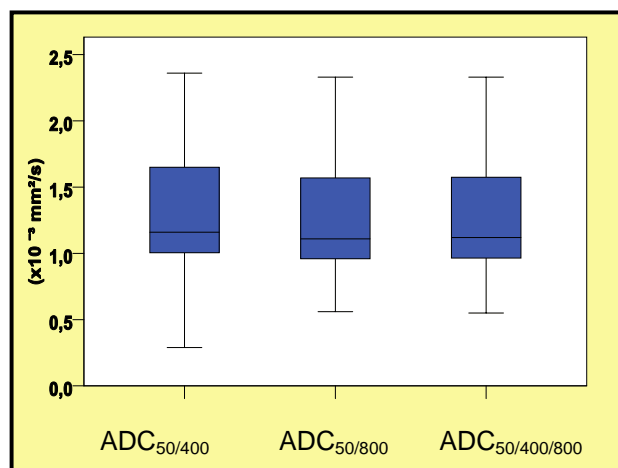


Abbildung 15: ADC-Werte aller drei Einzelmessungen der DW-STIR-Sequenz, graphische Darstellung mit Fehlerbalken.

	STIR-Sequenz $ADC_{50/400}$ ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	STIR-Sequenz $ADC_{50/800}$ ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	STIR-Sequenz $ADC_{50/400/800}$ ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)
Mittelwert	1,2566	1,2555	1,2577
STW	0,4301	0,4540	0,4578
Minimum	0,29	0,56	0,55
Maximum	2,67	2,33	2,33
Median	1,1400	1,1100	1,1200
N	97	31	31

Tabelle 9: Vergleich der ADC-Werte innerhalb der STIR-Sequenz

4.3.4. ADC-Werte innerhalb DW-SPAIR-Sequenz

Bei der DW-SPAIR-Sequenz war der Mittelwert der $ADC_{50/400}$ -Werte $1,1521 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, der $ADC_{50/800}$ -Werte $1,1555 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ und der $ADC_{50/400/800}$ -Werte $1,1491 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen $ADC_{50/800}$ und $ADC_{50/400/800}$ ($p=0,020$).

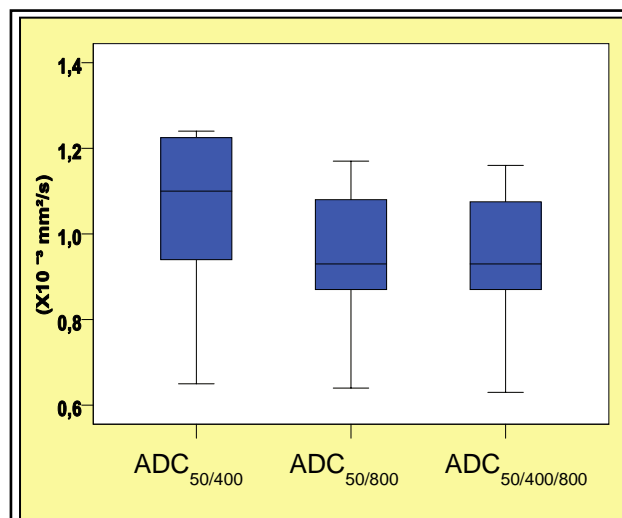


Abbildung 16: ADC-Werte aller drei Einzelmessungen der DW-SPAIR-Sequenz, graphische Darstellung mit Fehlerbalken.

	SPAIR-Sequenz $ADC_{50/400}$ ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	SPAIR-Sequenz $ADC_{50/800}$ ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	SPAIR-Sequenz $ADC_{50/400/800}$ ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)
Mittelwert	1,1521	1,1555	1,1491
STW	0,5184	0,5887	0,5842
Minimum	0,42	0,64	0,63
Maximum	2,50	2,60	2,58
Median	1,0750	0,9300	0,9300
N	14	11	11

Tabelle 10: Vergleich der ADC-Werte innerhalb der SPAIR-Sequenz

4.3.5. ADC-Werte innerhalb DW-WEX-Sequenz

Bei der DW-WEX-Sequenz war der Mittelwert der $ADC_{50/400}$ -Werte $1,2187 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, der $ADC_{50/800}$ -Werte $1,2344 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ und der $ADC_{50/400/800}$ -Werte $1,2314 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen $ADC_{50/800}$ und $ADC_{50/400/800}$ ($p=0,003$).

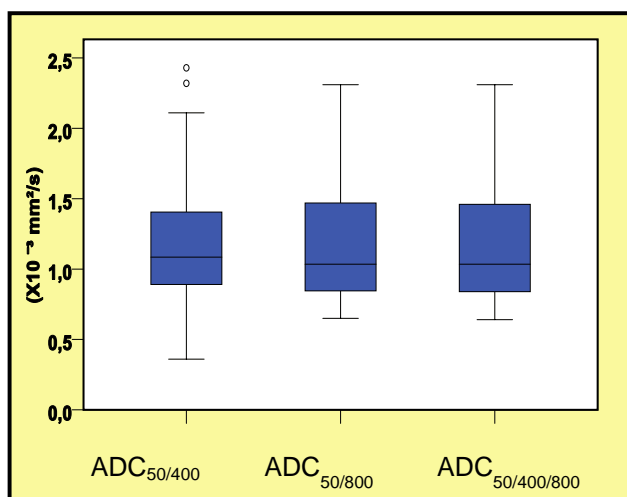


Abbildung 17. ADC-Werte aller drei Einzelmessungen der DW-WEX-Sequenz, graphische Darstellung mit Fehlerbalken.

	WEX-Sequenz $ADC_{50/400}$ (x $10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	WEX-Sequenz $ADC_{50/800}$ (x $10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	WEX-Sequenz $ADC_{50/400/800}$ (x $10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)
Mittelwert	1,2187	1,2344	1,2314
STW	0,4838	0,5892	0,5914
Minimum	0,36	0,65	0,64
Maximum	2,43	3,48	3,49
Median	1,0800	0,0350	0,0350
N	39	36	36

Tabelle 11: Vergleich der ADC-Werte innerhalb der WEX-Sequenz

4.4. Vergleich der ADC-Werte im Hinblick auf Dignität

Die Mittelwerte der $ADC_{50/400/800}$ -Werte benigner Läsionen betrugen $1,84 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ in der nativen DW-FS-Sequenz, kontrastmittelunterstützt $1,94 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, in der DW-STIR Sequenz $1,88 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, in der DW-SPAIR $2,27 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ und in der DW-WEX-Sequenz $2,04 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Zwei maligne Läsionen waren muzinöse Karzinome. Diese wiesen $ADC_{50/400}$ -Werte von $1,73$ und $2,03 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (DW-FS), $1,75$ und $1,85 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (DW-FS-KM) $1,79$ und $2,14 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (DW-WEX) auf. Der $ADC_{50/400/800}$ -Wert konnte nicht berechnet werden, da die muzinösen Läsionen in allen Messungen eine örtliche Verschiebung zwischen b-400 und b-800 aufwiesen. Die übrigen malignen Läsionen zeigten mittlere $ADC_{50/400/800}$ -Werte von $0,92 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (DW-FS), $0,8 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (DW-FS nach KM), $1,0 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (DW-STIR), $0,9 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (DW-SPAIR) und $0,96 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (DW-WEX).

Es bestand bei allen Sequenzen ein signifikanter Unterschied der $ADC_{50/400/800}$ -Werte zwischen benignen und malignen Läsionen.

Unter Nichtberücksichtigung der muzinösen Karzinome gab es in der DW-FS-Sequenz und in der DW-WEX-Sequenz eine Überschneidung der Werteverteilung im Bereich von $1,16$ bis $1,23 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (DW-FS-Sequenz) respektive $1,27$ bis $1,60 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (DW-WEX-Sequenz). Alle übrigen Sequenzen wiesen keine Überschneidung der höchsten malignen mit den niedrigsten benignen Werten auf.

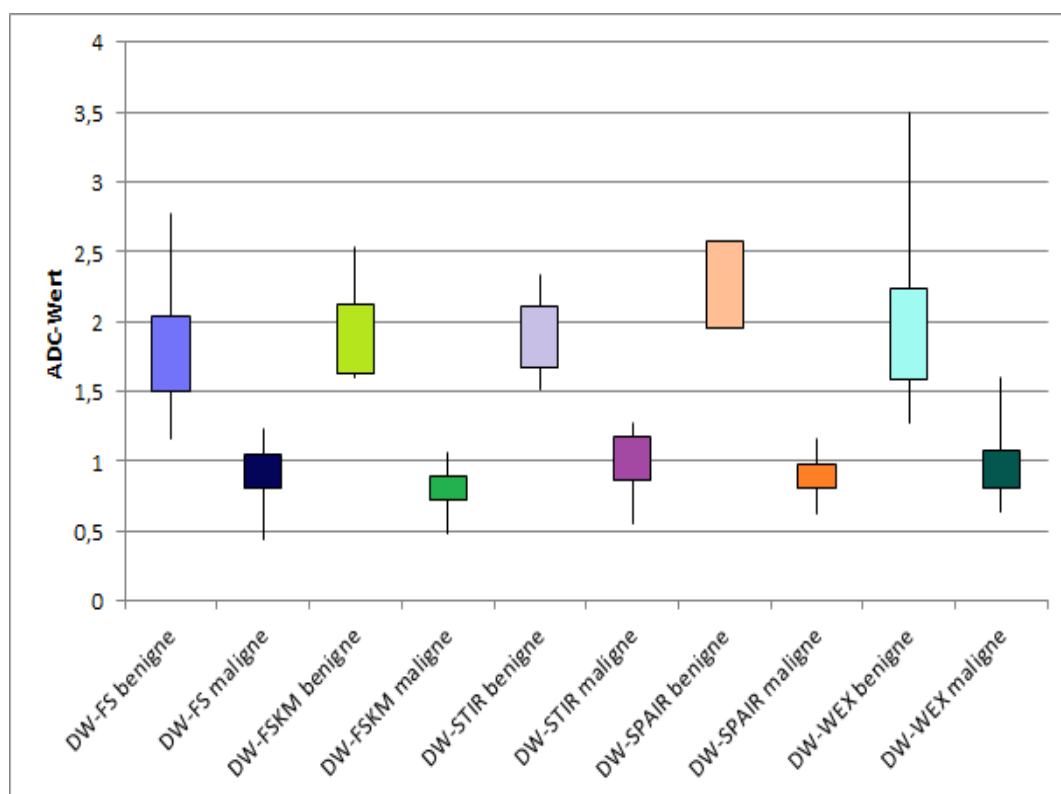


Abbildung 18: Mittlere ADC50/400/800-Werte in $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ nach Sequenzen und Dignität geordnet. Darstellung mit Box-Plots, hierbei gibt die Boxhöhe den Abstand zwischen dem 25 %- und dem 75 %-Perzentil wieder und die Antennen reichen vom kleinsten bis zum größten Wert. Es ist zu erkennen, dass eine Überlappung von Messwerten maligner und benigner Läsionen bei der DW-FS-Sequenz und bei der DW-WEX-Sequenz besteht.

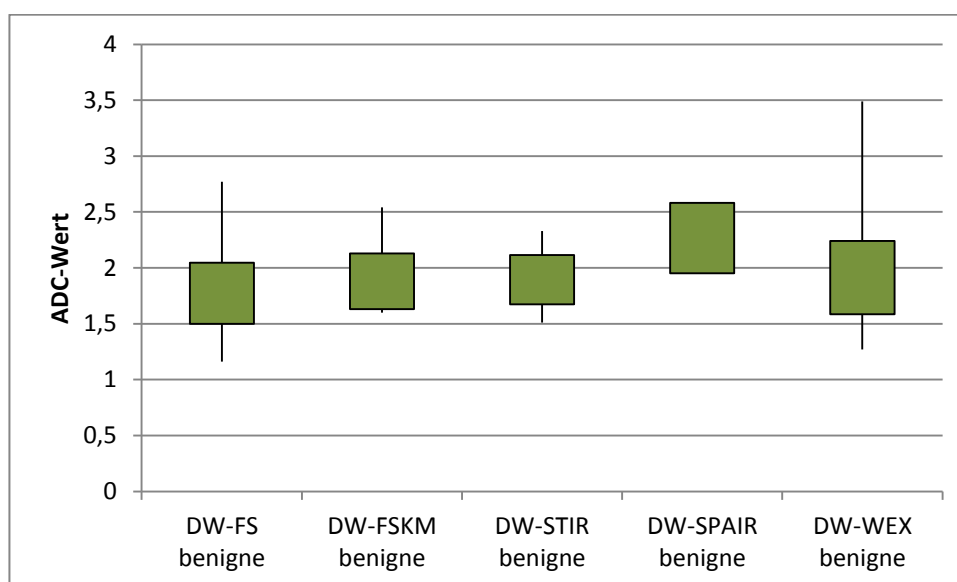


Abbildung 19: Mittlere ADC50/400/800-Werte benigner Läsionen in $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ nach Sequenzen geordnet. Darstellung mit Box-Plots, hierbei gibt die Boxhöhe den Abstand zwischen dem 25 %- und dem 75 %-Perzentil wieder und die Antennen reichen vom kleinsten bis zum größten Wert.

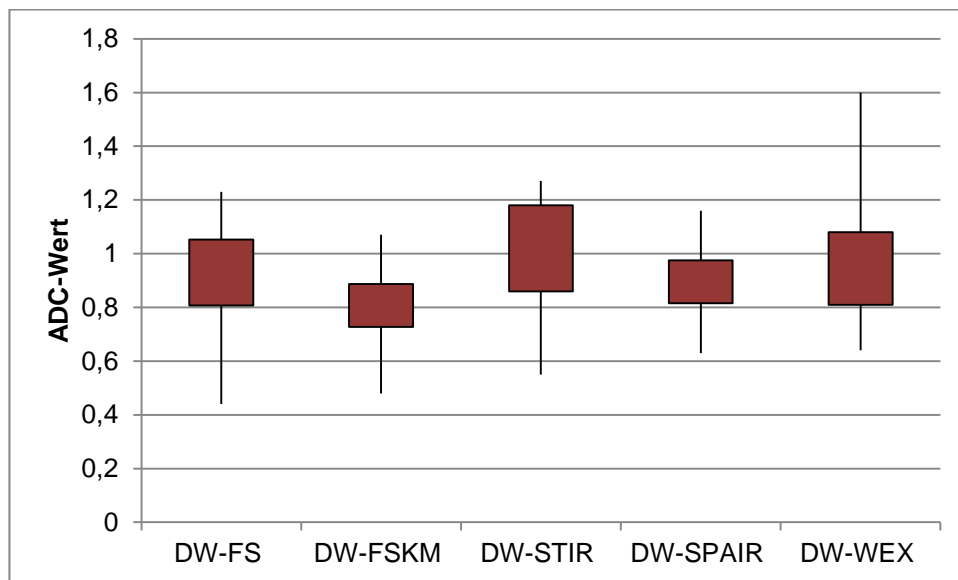


Abbildung 20: Mittlere ADC_{50/400/800}-Werte maligner Läsionen in $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ nach Sequenzen geordnet. Darstellung mit Box-Plots, hierbei gibt die Boxhöhe den Abstand zwischen dem 25 %- und dem 75 %-Perzentil wieder und die Antennen reichen vom kleinsten bis zum größten Wert.

	Dignität	N	Mittelwert	STW	Median	Min.	Max.	Signifikanz
DW-FS	benigne	20	1,84	0,43	1,83	1,16	2,77	p < 0,001
	maligne	74	0,92	0,16	0,96	0,44	1,23	
	insgesamt	94	1,12	0,45	0,99	0,44	2,77	
DW-FSKM	benigne	11	1,94	0,31	1,98	1,60	2,54	p < 0,001
	maligne	26	0,80	0,14	0,81	0,48	1,07	
	insgesamt	37	1,14	0,56	0,87	0,48	2,54	
DW-STIR	benigne	9	1,88	0,27	1,81	1,51	2,33	p < 0,001
	maligne	22	1,00	0,20	1,06	0,55	1,27	
	insgesamt	31	1,26	0,46	1,12	0,55	2,33	
DW-SPAIR	benigne	2	2,27	0,45	2,27	1,95	2,58	p = 0,036
	maligne	9	0,90	0,15	0,92	0,63	1,16	
	insgesamt	11	1,15	0,58	0,93	0,63	2,58	
DW-WEX	benigne	9	2,04	0,64	2,01	1,27	3,49	p < 0,001
	maligne	27	0,96	0,21	0,91	0,64	1,60	
	insgesamt	36	1,23	0,59	1,04	0,64	3,49	

Tabelle 12: Mittelwerte der ADC_{50/400/800}-Werte (x 10⁻³mm²/s) aller Sequenzen nach Dignität

4.5. Paarweiser Vergleich der ADC-Werte der einzelnen Sequenzen gegeneinander

Die mittleren ADC_{50/400}-Werte der malignen Läsionen waren 1,01 x 10⁻³mm²/s (DW-FS-Sequenz), 0,89 x 10⁻³mm²/s (DW-FSKM-Sequenz), 1,05 x 10⁻³mm²/s (DW-STIR-Sequenz), 0,97 x 10⁻³mm²/s (DW-SPAIR-Sequenz) und 0,98 x 10⁻³mm²/s (DW-WEX-Sequenz).

Im Vergleich zur DW-FS-Sequenz waren die mittleren ADC_{50/400}-Werte maligner Läsionen der DW-FSKM-Sequenz und der DW-WEX-Sequenz hoch signifikant

niedriger ($p < 0,001$) und die entsprechenden Werte der DW-STIR-Sequenz hoch signifikant höher ($p < 0,001$).

Im Vergleich zur DW-FS-Sequenz waren die Werte der DW-SPAIR-Sequenz signifikant niedriger ($p < 0,05$). Die Werte in der kontrastmittelunterstützten DW-FS-Sequenz waren im Vergleich zur DW-STIR-Sequenz hoch signifikant niedriger ($p < 0,001$).

In den mittleren $ADC_{50/400}$ -Werten der benignen Läsionen ließen sich keine signifikanten Unterschiede der einzelnen Sequenzen verzeichnen.

Zwischen DW-STIR und DW-SPAIR bzw. zwischen DW-STIR und DW-WEX waren keine Vergleiche möglich, da keine Patientin jeweils beide Messungen erhielt.

Sequenz	DW-FS-Sequenz ADC _{50/400} (x 10 ⁻³ mm ² /s)	DW-FSKM- Sequenz ADC _{50/400} (x 10 ⁻³ mm ² /s)	DW-STIR- Sequenz ADC _{50/400} (x 10 ⁻³ mm ² /s)	DW-SPAIR- Sequenz ADC _{50/400} (x 10 ⁻³ mm ² /s)	DW-WEX- Sequenz ADC _{50/400} (x 10 ⁻³ mm ² /s)
Mittelwert aller ADC- Werte	1,2224	1,1463	1,2566	1,1521	1,2187
Mittelwert maligner Läsionen	1,0122	0,8898	1,0533	0,9725	0,9807
Mittelwert benigner Läsionen	1,8648	1,8515	1,8420	2,2300	1,9090
Anzahl N	142	75	97	14	39

Tabelle 13: ADC_{50/400} alle Sequenzen

4.6. Korrelationen der Diffusionswerte maligner Läsionen zu histologischen Merkmalen

103 von 108 malignen Tumoren wurden auf die Konzentration der Östrogen- und Progesteronrezeptoren untersucht.

4.6.1. Konzentration der Östrogenrezeptoren

Im Hinblick auf die Konzentration der Östrogenrezeptoren ergab sich bei keiner Sequenz eine signifikante Korrelation zur Höhe des ADC-Wertes.

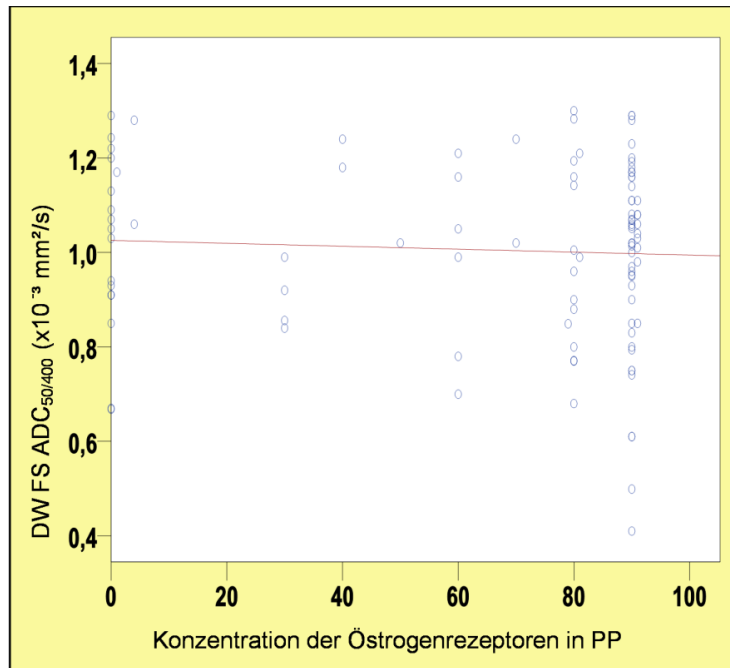


Abbildung 21: Konzentration der Progesteronrezeptoren vs. ADC50/400/800 DW-FS-Sequenz

4.6.2. Konzentration der Progesteronrezeptoren

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe der Diffusionswerte aller Sequenzen und der Konzentration der Progesteronwerte.

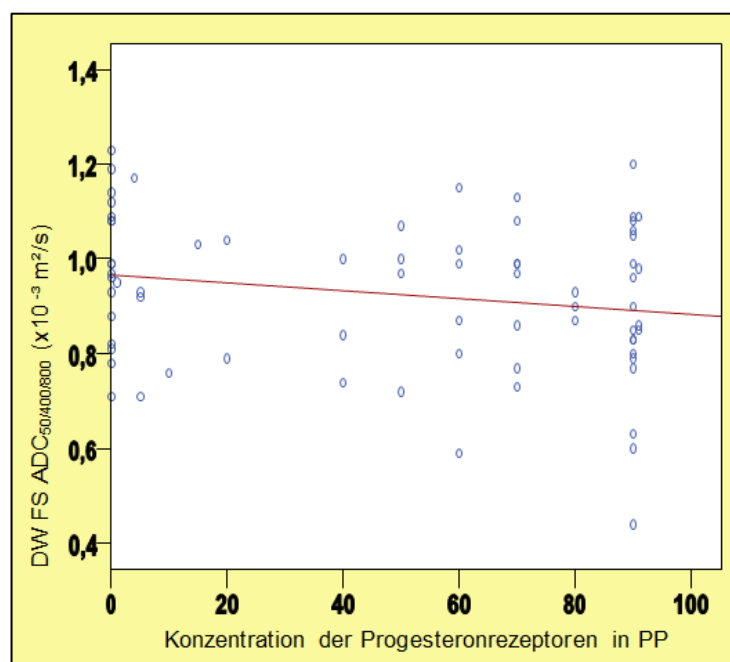


Abbildung 22: Konzentration der Progesteronrezeptoren vs. ADC50/400/800 DW-FS-Sequenz

			Konzentration der Östrogenrezeptoren		Konzentration der Progesteronrezeptoren	
Sequenz	ADC-Wert	Anzahl N	Korrelationskoeffizient	Signifikanz	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
DW-FS	ADC _{50/400}	102	-0,015	0,878	0,013	0,897
	ADC _{50/800}	71	-0,193	0,107	-0,154	0,199
	ADC _{50/400/800}	71	-0,194	0,105	-0,161	0,180
DW-FSKM	ADC _{50/400}	51	-0,017	0,907	0,108	0,451
	ADC _{50/800}	24	-0,074	0,729	-0,200	0,349
	ADC _{50/400/800}	24	-0,103	0,633	-0,188	0,380
DW-STIR	ADC _{50/400}	68	-0,191	0,118	-0,024	0,848
	ADC _{50/800}	22	0,067	0,767	-0,209	0,351
	ADC _{50/400/800}	22	0,058	0,797	-0,202	0,368
DW-SPAIR	ADC _{50/400}	11	0,667	0,025	0,336	0,312
	ADC _{50/800}	8	0,218	0,604	0,282	0,498
	ADC _{50/400/800}	8	0,218	0,604	0,282	0,498
DW-WEX	ADC _{50/400}	28	-0,024	0,905	0,101	0,609
	ADC _{50/800}	26	0,037	0,856	0,048	0,815
	ADC _{50/400/800}	26	0,032	0,875	0,032	0,876

Tabelle 14: Untersuchung der Korrelation der ADC-Werte mit der Konzentration der Östrogen- und Progesteronrezeptoren

4.6.3. Vergleich Diffusionswert mit positivem vs. negativem HER2/neu-Status

104 von 108 malignen Tumoren wurden auf den HER2/neu-Status untersucht.

Status	Häufigkeit	Prozent	CISH-Status	Status
0/ negativ	20	19,2	negativ	71 negativ
1+ / negativ	50	48,1	negativ	
2+ / negativ	1	1,0	negativ	
1+ / positiv	1	1,0		33 positiv
2+ / positiv	19	18,3		
3+ / positiv	12	11,5		
positiv	1	1,0		
gesamt	104	100,0		

Tabelle 15: HER2/neu-Status

Es konnte kein signifikanter Unterschied der ADC-Werte in allen Sequenzen im Hinblick auf den HER2/neu-Status beobachtet werden.

Sequenz	ADC-Messung	HER2/neu-Status			
		positiv		negativ	
		Mittlerer ADC-Wert ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	Anzahl N	Mittlerer ADC-Wert ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	Anzahl N
DW-FS	ADC _{50/400}	1,0115	70	1,0206	33
	ADC _{50/800}	0,9323	52	0,9389	19
	ADC _{50/400/800}	0,9281	52	0,9358	19
DW-FSKM	ADC _{50/400}	0,8776	34	0,8895	19
	ADC _{50/800}	0,7756	18	0,8914	7
	ADC _{50/400/800}	0,7700	18	0,8900	7
DW-STIR	ADC _{50/400}	1,0478	49	1,1019	21
	ADC _{50/800}	1,0545	11	0,9690	10
	ADC _{50/400/800}	1,0555	11	0,9670	10
DW-SPAIR	ADC _{50/400}	0,8617	6	1,0900	5
	ADC _{50/800}	0,8360	5	0,9933	3
	ADC _{50/400/800}	0,8300	5	0,9900	3
DW-WEX	ADC _{50/400}	0,9947	17	0,9182	11
	ADC _{50/800}	0,9213	16	0,9770	10
	ADC _{50/400/800}	0,9150	16	0,9750	10

Tabelle 16: Mittlerer ADC-Wert bezogen auf HER2/neu-Status

4.6.4. Vergleich aller Diffusionswerte mit verschiedenem Grading

Es lag bei keiner Sequenz ein signifikanter Unterschied in der Höhe des ADC-Wertes bei unterschiedlichem Grading vor (Tab. 17).

	Grading	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Median	N	Signifikanz
DW-FS	1	0,9977	0,1657	0,75	1,29	1,0140	11	p=0,573
	2	1,0328	0,2335	0,41	1,82	1,0510	51	
	3	0,9856	0,1859	0,61	1,29	0,9900	29	
	insg.	1,0135	0,2112	0,41	1,82	1,0300	91	
DW-FSKM	1	0,9217	0,1356	0,75	1,10	0,9400	6	p=0,511
	2	0,8888	0,1794	0,44	1,16	0,9300	25	
	3	0,8418	0,2559	0,36	1,22	0,9400	17	
	insg.	0,8762	0,2036	0,36	1,22	0,9400	48	
DW-STIR	1	1,0517	0,1281	0,85	1,24	1,0700	6	p=0,787
	2	1,0603	0,2871	0,29	1,93	1,0650	36	
	3	1,1047	0,2110	0,68	1,56	1,0900	19	
	insg.	1,0733	0,2515	0,29	1,93	1,0700	61	
DW-SPAIR	1	0,6500		0,65	0,65	0,6500	1	p=0,489
	2	1,0725	0,1554	0,85	1,21	1,1150	4	
	3	0,8867	0,4216	0,42	1,24	1,0000	3	
	insg.	0,9500	0,2903	0,42	1,24	1,0500	8	
DW-WEX	1	1,0800	0,2251	0,72	1,26	1,1850	6	p=0,461
	2	0,9345	0,2647	0,36	1,43	0,8900	11	
	3	0,9413	0,1905	0,78	1,37	0,9250	8	
	insg.	0,9716	0,2329	0,36	1,43	0,9600	25	

Tabelle 17: Höhe der ADC-Werte jeder Sequenz ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) nach Grading

Bei der selektiven Betrachtung der nativen und KM-unterstützten FS-Sequenz konnte folgender Unterschied festgestellt werden: Bei Grading 1 ergab sich kein signifikanter Unterschied des ADC-Werts in der DW-FS-Sequenz nativ und nach Kontrastmittelgabe. In Grading 2 und 3 ergaben sich nach Kontrastmittelgabe signifikant niedrigere Werte als in der Nativuntersuchung (Tab. 18).

Grading	1	2	3
Mittelwert ADC _{50/400} DW-FS	0,9158	0,9908	0,9714
Mittelwert ADC _{50/400} DW-FSKM	0,9217	0,8888	0,8418
Signifikanz	0,918	<0,001	<0,001

Tabelle 18: Unterschied der ADC-Werte der DW-FS-Sequenz ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) vor und nach KM abhängig vom Differenzierungsgrad des Tumors

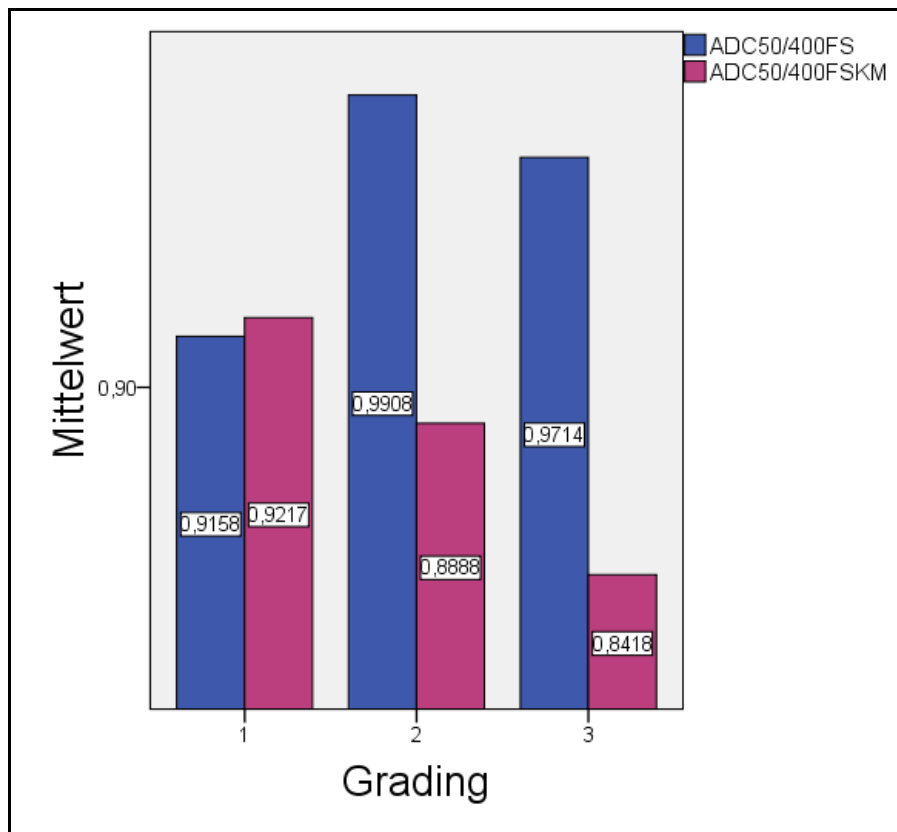


Abbildung 23: Höhe der ADC-Werte ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) in Abhängigkeit vom Grading, Vergleich native und kontrastmittelverstärkte DW-FS-Sequenz

4.6.5. Bestimmung von Diffusionsgrenzwerten mit Optimierung der diagnostischen Genauigkeit

Die $ADC_{50/400/800}$ -Werte der DW-FS-Sequenz wurden auf mögliche Grenzwerte zwischen $0,9$ und $1,23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bezüglich ihrer diagnostischen Genauigkeit untersucht.

Ein ADC-Grenzwert von $1,23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bringt das optimale Ergebnis in der vorliegenden Auswertung mit einer Fläche unterhalb der Kurve von $0,975$. Mit einem höheren Cut-Off-Wert wird der Vorhersagewert wieder schlechter, weil mehr falsch positive Fälle resultieren. Für die übrigen ADC-Werte der DW-FS-Sequenz ergeben sich optimierte Grenzwerte von $1,24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($ADC_{50/400}$) und $1,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($ADC_{50/800}$).

In der DW-WEX-Sequenz erreicht man mit Grenzwerten von $1,43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($ADC_{50/400}$), $1,53 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($ADC_{50/800}$) bzw. $1,52 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($ADC_{50/400/800}$) optimale Werte für die diagnostische Genauigkeit. In den Sequenzen DW-FSKM und DW-STIR gab es keine Überlappung von ADC-Werten maligner mit denen benigner Läsionen, somit können optimale Grenzwerte in diesem freien Intervall gewählt werden, um eine diagnostische Genauigkeit von 100% zu erreichen. Für die DW-SPAIR-Sequenz wurden aufgrund geringer Fallzahlen und entsprechend niedrigerer Aussagekraft keine Grenzwerte bestimmt.

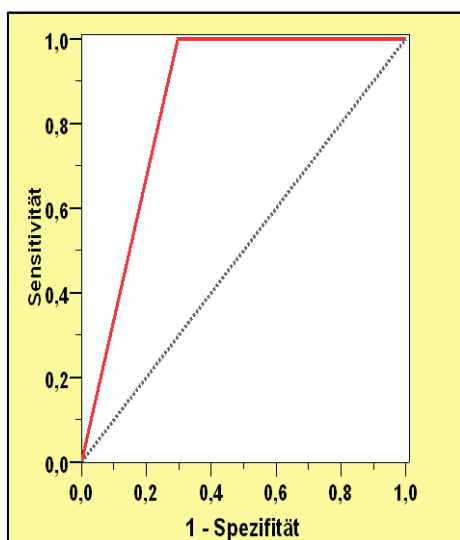


Abbildung 24: Vorhersagewert beim Grenzwert von $1,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; AUC = 0,851

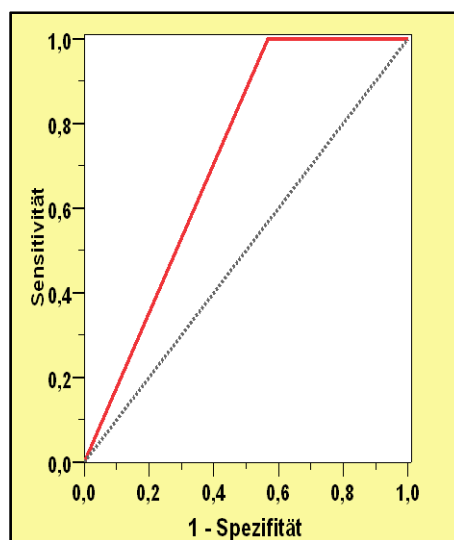


Abbildung 25: Vorhersagewert beim Grenzwert von $0,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; AUC = 0,716

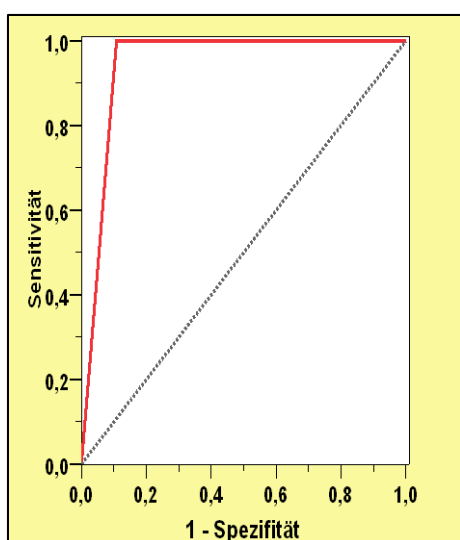


Abbildung 26: Vorhersagewert beim Grenzwert von $1,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; AUC = 0,946

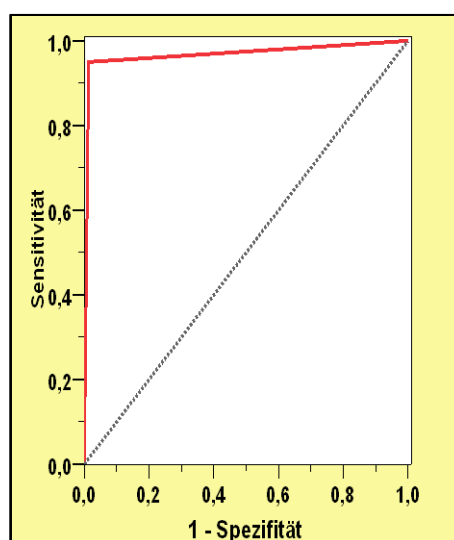


Abbildung 27: Vorhersagewert beim Grenzwert von $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; AUC = 0,968

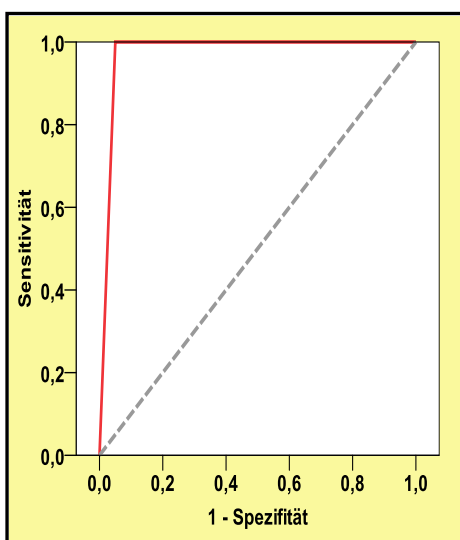


Abbildung 28: Vorhersagewert beim Grenzwert von $1,23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; AUC = 0,975

Sequenz	Cut-Off>= ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	FP (N)	FN (N)	RP (N)	RN (N)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)
DW-FS ADC _{50/400}	1,24	2	0	109	33	100	94	98	100
DW-FS ADC _{50/800}	1,25	1	0	107	19	100	95	99	100
DW-FS ADC _{50/400/800}	1,23	1	1	106	19	99	95	99	95
DW-FSKM ADC _{50/400}	1,3	0	0	55	20	100	100	100	100
DW-FSKM ADC _{50/800}	1,25	0	0	0	0	100	100	100	100
DW-FSKM ADC _{50/400/800}	1,25	0	0	0	0	100	100	100	100
DW-STIR ADC _{50/400}	1,40	1	3	69	24	95	96	98	88
DW-STIR ADC _{50/800}	1,40	0	0	0	0	100	100	100	100
DW-STIR ADC _{50/400/800}	1,40	0	0	0	0	100	100	100	100
DW-SPAIR		Nicht genügend Fallzahlen							
DW-WEX ADC _{50/400}	1,43	1	0	29	9	100	90	96	100
DW-WEX ADC _{50/800}	1,53	1	1	26	8	100	89	96	100
DW-WEX ADC _{50/400/800}	1,52	1	1	26	8	100	89	96	100

Tabelle 19: Alle Grenzwerte (Cut-off) aller Sequenzen und deren Prognosewerte (FP = falsch positiv, FN = falsch negativ, RP = richtig positiv, RN = richtig negativ, PPW = positiver prädiktiver Wert, NPW = negativer prädiktiver Wert)

4.6.6. Bestimmung klinisch probabler Diffusionsgrenzwerte

Die sich aus Addition des Mittelwertes maligner Läsionen und drei Standardabweichungen ergebenden Grenzwerte liegen in unseren Messungen zwischen $1,22 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ und $1,70 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ und führen zu Sensitivitätswerten von durchgehend 100 % sowie Spezifitäten zwischen 56 % und 100 %. Außer bei der DW-FS-Sequenz wiesen die ADC-Werte, die aus höheren b-Wert-Messungen berechnet wurden, bei allen Sequenzen höhere

diagnostische Genauigkeiten auf als die $ADC_{50/400}$ -Werte. Hierbei sind insbesondere die kontrastmittelunterstützte DW-FS-Sequenz und die DW-SPAIR-Sequenz aufgefallen, die aufgrund ihrer hohen Spannbreite zwischen niedrigstem ADC-Wert benigner Läsionen und höchstem ADC-Wert maligner Läsionen diagnostische Genauigkeiten von 100 % erreichen.

Sequenz	Messung	Mittelwert der ADC-Werte (x 10 ⁻³ mm ² /s)	Standardabweichung (x 10 ⁻³ mm ² /s)	Trennwert (Mittelwert +3 STW) (x 10 ⁻³ mm ² /s)	Falsch positive Befunde	Falsch negative Befunde	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positiver prädiktiver Wert (%)	Diagnostische Genauigkeit (%)
DW-FS	ADC _{50/400}	1,0122	0,1914	1,5864	6/35	0/107	100	82,86	94,69	95,77
	ADC _{50/800}	0,9281	0,1621	1,4144	4/20	0/74	100	80	94,87	95,74
	ADC _{50/400/800}	0,9239	0,1624	1,4112	4/20	0/74	100	80	94,87	95,74
DW-FSKM	ADC _{50/400}	0,8898	0,2058	1,5073	2/20	0/55	100	90	96,49	97,33
	ADC _{50/800}	0,8092	0,1388	1,2257	0/11	0/26	100	100	100	100
	ADC _{50/400/800}	0,8046	0,1423	1,2314	0/11	0/26	100	100	100	100
DW-STIR	ADC _{50/400}	1,0533	0,2167	1,7033	11/25	0/73	100	56	86,9	88,78
	ADC _{50/800}	1,0050	0,1963	1,5940	1/9	0/22	100	88,89	95,65	96,77
	ADC _{50/400/800}	1,0041	0,1971	1,5953	1/9	0/22	100	88,89	95,65	96,77
DW-SPAIR	ADC _{50/400}	0,9725	0,2407	1,6947	0/2	0/12	100	100	100	100
	ADC _{50/800}	0,9056	0,1454	1,3419	0/2	0/9	100	100	100	100
	ADC _{50/400/800}	0,9011	0,1460	1,3390	0/2	0/9	100	100	100	100
DW-WEX	ADC _{50/400}	0,9807	0,2189	1,6375	3/10	0/29	100	70	90,63	92,31
	ADC _{50/800}	0,9648	0,2062	1,5835	2/9	0/27	100	77,78	93,1	94,44
	ADC _{50/400/800}	0,9626	0,2138	1,6041	2/9	0/27	100	77,78	93,1	94,44

Tabelle 20: Mittelwert maligner Läsionen + drei Standardabweichungen

5. Zusammenfassung und Diskussion

5.1. Zusammenfassung

Brustkrebs stellt weltweit die häufigste Krebserkrankung der Frau dar. Ein wichtiger Baustein für Therapie und Prognose ist die Früherkennung. Die aktuellen Leitlinien schlagen altersadaptierte und risikoadaptierte Algorithmen zur Früherkennung vor, die Palpation, Mammographie, Sonographie und MRM enthalten. Hierbei wird die MRM nur bei speziellen Indikationen eingesetzt.

Aktuelle MRM-Untersuchungen ergeben Sensitivitäten von 88 % bis 93 % mit Spezifitäten von 37 % bis 83 %. In den derzeitigen Richtlinien zur Durchführung einer MRM werden Sequenzen empfohlen, mit denen einerseits morphologische Kriterien (Berandung und Form) sowie Gewebeeigenschaften (Flüssigkeitsgehalt) untersucht werden können. Ferner werden dynamische, kontrastmittelverstärkte Sequenzen durchgeführt, um über die Kontrastmittelaufnahme und -abgabe Gewebeeigenschaften zu charakterisieren.

In der vorliegenden Arbeit werden diffusionsgewichtete Sequenzen im Hinblick auf ihre diagnostische Aussagekraft untersucht.

In diffusionsgewichteten MRT wird die Messung der zufälligen Bewegung von Wasser im Gewebe mittels schneller Spinechoepsequenzen untersucht.

Der ADC-Wert, die Diffusionskonstante, wird aus mehreren Diffusionsmessungen berechnet, die mit unterschiedlichen Diffusionswerten, sogenannten b-Werten, gemessen wurden.

Aus der Ischämiediagnostik in der Hirn-MRT [31] und der Diagnostik bei Pankreastumoren [10] ist bereits bekannt, dass die Diffusion in dicht gepackten Zellverbänden oder Arealen geschwollener Zellen niedriger ist.

In der MRM müssen Fettsättigungstechniken eingesetzt werden, um in diffusionsgewichteten, T2-gewichteten Bildern, die diffusionsgestörten Areale von Fettarealen zu unterscheiden.

In der vorliegenden Arbeit wurden vier verschiedene Fettsättigungstechniken (DW-FS, DW-STIR, DW-SPAIR und DW-WEX) sowie bei DW-FS der Effekt von Kontrastmittel auf den ADC-Wert untersucht.

Es wurden 115 Patientinnen mit 145 Läsionen in die Studie aufgenommen, hiervon waren 35 Läsionen benigne und 110 maligne.

Es wurden 401 diffusionsgewichtete Sequenzen durchgeführt (145 DW-FS, 82 DW-FSKM, 100 DW-STIR, 27 DW-SPAIR, 47 DW-WEX). Aufgrund mangelnder Erkennbarkeit wurden neun Messungen vollständig und bei 19 die b-800-Messung ausgeschlossen. Nach Ausschluss der örtlichen Verschiebung von Läsionen zwischen den Messungen konnten bei 391 Messungen die b-50 und b-400-Messung und bei 211 die b-800-Messung ausgewertet werden.

Aus den Diffusionsmessungen, die mit b-Werten von b-50, b-400 und b-800 gemessen wurden, wurden drei verschiedene ADC-Werte bestimmt. Diese wurden auf signifikante Unterschiede überprüft. Hierbei waren jeweils einzelne signifikante Unterschiede vorhanden, diese waren in jeder Sequenz unterschiedlich.

Es gab in allen Sequenzen signifikante Unterschiede der ADC-Werte zwischen benignen und malignen Läsionen. Nur bei der DW-FS-Sequenz und der DW-WEX-Sequenz fand sich eine Überlappung der ADC-Werte maligner und benigner Läsionen.

In der Untersuchung, ob Korrelationen der ADC-Werte zu histopathologischen Merkmalen vorliegen, konnte in der nativen versus kontrastmittelunterstützten Sequenz ein Zusammenhang des ADC-Wertes zum Grading eines Tumors beobachtet werden. Nach Kontrastmittelgabe sanken die ADC-Werte bei steigendem Grading signifikant.

Eine Korrelation zur Konzentration der Progesteronrezeptoren, Östrogenrezeptoren und zum HER2/neu-Status konnte nicht gefunden werden.

Bei der Bestimmung von Grenzwerten zur Prognoseeinschätzung wurden einerseits Grenzwerte, die sich an der diagnostischen Genauigkeit orientieren, und andererseits klinisch probable Grenzwerte ermittelt. Bei den genauigkeitsoptimierten Grenzwerten wurden Sensitivitäten über 93 % und

Spezifitäten über 89 % erreicht. Bei den klinisch probablen, die darauf abzielen, mittels DWI keine malignen Läsionen als benigne einzustufen, wurden Spezifitäten zwischen 56 % und 100 % erreicht.

5.2. Diskussion

In ihrer Studie von 2007 untersuchten Wenkel u.a. [36] zwei verschiedene diffusionsgewichtete Sequenzen im Hinblick auf ihre diagnostische Trennschärfe, bösartige von gutartigen Brustläsionen zu differenzieren.

Aufbauend darauf war unser Ziel, vier verschiedene diffusionsgewichtete Sequenzen sowie den Einfluss der ergänzenden Kontrastmittelgabe auf ihre diagnostische Trennschärfe zu überprüfen. Dies ist unserer Wissenslage nach bisher noch nicht erfolgt.

Wenkel u.a. berichteten bereits 2007, dass sich muzinöse Karzinome im Hinblick auf ihre Diffusionswerte invers zu anderen Karzinomen verhalten [36]. Woodhams u.a. [37] bestätigten, dass muzinöse Karzinome nicht nur signifikant höhere ADC-Werte als bösartige Läsionen aufweisen, sondern sogar signifikant höhere Werte als gutartige Läsionen zeigen. In unserer Studie konnten wir Ähnliches beobachten. Zwei Läsionen einer Patientin waren muzinöse Karzinome, davon wies eine Läsion Anteile eines DCIS auf. Beide Läsionen wiesen in den angefertigten DW-Sequenzen ADC-Werte zwischen $1,73 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ und $2,14 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ auf [Mittelwerte (Min/Max): DW-FS: $1,88 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (1,16/2,77), DW-FSKM: $1,81 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (1,6/2,54), DW-WEX: $2,04 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (1,27/3,49)]. Hiermit lagen sie signifikant höher als die mittleren ADC-Werte maligner Läsionen (DW-FS: $0,92 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, DW-FSKM: $0,8 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, DW-WEX: $0,96 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) und höher bzw. ähnlich denen benigner Läsionen (DW-FS: $1,84 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, DW-FSKM: $1,94 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, DW-WEX: $2,04 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$). In allen drei Sequenzen lagen die Werte der muzinösen Karzinome innerhalb des Spektrums der Werte benigner Läsionen.

Aufgrund der Erfahrungen vorgenannter Autoren und unserer oben genannten Ergebnisse entschlossen wir uns, die statistische Analyse der ADC-Werte unter Ausschluss muzinöser Karzinome durchzuführen.

Wir führten unsere Untersuchungen mit fünf verschiedenen Sequenzen und jeweils drei verschiedenen b-Werten von b-50, b-400 und b-800 durch. Bogner u.a. [6] führten 2009 eine Metaanalyse durch, in der sie die Wirkung der Auswahl unterschiedlicher b-Werte auf die resultierende diagnostische Genauigkeit hin untersuchten. Sie fanden heraus, dass b-Werte von b-50 und b-850 zur höchsten diagnostischen Genauigkeit führten. Pereira u.a. [27] bestätigten 2009, dass eine Auswahl von zwei b-Werten b-0 und b-750 zu höherer diagnostischer Genauigkeit führt als niedrigere oder höhere b-Werte. Außerdem zeigten sie, dass zwei b-Werte eine höhere diagnostische Genauigkeit aufweisen als Messungen mit fünf b-Werten.

Korrelierend zu diesen Ergebnissen stellten wir in vier von fünf Sequenzen fest, dass die $ADC_{50/800}$ -Werte zu höherer diagnostischer Genauigkeit führten als die $ADC_{50/400}$ -Werte. Lediglich in der DW-FS-Sequenz zeigte sich der $ADC_{50/400}$ -Wert gering überlegen (diagnostische Genauigkeit 95,77 % versus 95,74 %). Pereira u.a. [27] führten die höhere diagnostische Genauigkeit darauf zurück, dass bei zwei Messungen die Untersuchungsdauer erheblich kürzer ist als bei fünf Messungen und so die Gefahr von örtlichen Verschiebungen von Läsionen deutlich reduziert sei. In unseren Untersuchungen wurden bei allen Patienten die Messungen mit drei b-Werten durchgeführt, somit konnten wir einen möglichen Vorteil einer kürzeren Messzeit nicht überprüfen. Wir stellten korrelierend hierzu keinen signifikanten Unterschied in der diagnostischen Genauigkeit zwischen den $ADC_{50/800}$ -Werten und den $ADC_{50/400/800}$ -Werten fest.

Wir achteten bei der Auswertung penibel auf eine örtliche Verschiebung der Läsionen zwischen den einzelnen Messungen und schlossen alle Messungen aus, bei denen es zu einer örtlichen Verschiebung der Läsionen gekommen war.

Der strikte Ausschluss von Messwerten, die nach örtlicher Verschiebung von Läsionen aufgenommen wurden, führte zu einem Ausschluss von 22 kompletten Messungen, hier war eine örtliche Verschiebung zwischen b-50 und b-400 aufgetreten und 179 Fällen, in denen die b-800-Messung nicht verwendet werden konnte. Bei insgesamt 401 durchgeführten Messungen führte dies zu einem Ausschluss von 44,6 % aller Messungen mit einem b-Wert von 800 und

von 5,5 % aller Messungen insgesamt. In früheren Studien wird selten über die Notwendigkeit berichtet, auf örtliche Verschiebung der Läsion zwischen den einzelnen Messungen zu achten [25]. In unserer Studie traten Läsionsverschiebungen nur in der Phasenkodierrichtung, der Anterior-Posterior-Richtung auf. Alle Läsionen verschoben sich in Richtung Mamille. Mögliche Erklärungen für dieses Phänomen können die Entspannung des M. pectoralis während der Untersuchung, Patientenbewegung oder kardiale Bewegungen sein. Alle diese Bewegungen induzieren Phasenverschiebungen, die sich mit der Stärke des Gradientenimpulses verstärken [18]. Eine weitere mögliche Erklärung für diese örtlichen Läsionsverschiebungen könnten Wirbelströme sein. Wirbelströme werden induziert, wenn starke Pulsgradienten schnell umgeschaltet werden. Dies kann zu Bildverzerrungen (Kontraktion, Verschiebung, Rotation und Scherung) in Phasenkodierrichtung führen [18].

Der strikte Ausschluss von Messwerten, die nach Läsionsverschiebungen aufgenommen wurden, sehen wir als wichtigsten Grund für unsere, im Vergleich zu früheren Studien ([11, 27, 39, 45] diagnostische Genauigkeiten zwischen 83 % und 94,2 %) sehr hohen diagnostischen Genauigkeiten von 88,78 % bis 100 %.

Hierzu muss angemerkt werden, dass es in der Literatur bisher unterschiedliche Vorschläge gibt, einen Trennwert des ADC-Werts zur Differenzierung zwischen bösartigen und gutartigen Läsionen zu ermitteln. Marini u.a. [22] verwendeten $1,1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (mittlerer ADC-Wert benigner Läsionen – eine Standardabweichung) und $1,31 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (mittlerer ADC-Wert maligner Läsionen + zwei Standardabweichungen) als Trennwerte. Andere Studien gaben nicht an, wie sie zur Ermittlung des Trennwertes gelangten. Eine zur Optimierung der Fläche unterhalb der ROC-Kurve anhand maximaler Werte von Sensitivität und Spezifität getroffene Auswahl an Trennwerten führte bei unseren Messungen zu Trennwerten zwischen $1,24 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ und $1,61 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ und somit bei 100 % Sensitivität zu Spezifitäten zwischen 80 % und 100 % (Mittelwert 93,06 %). Hierbei muss besonders auf die kontrastmittelunterstützte DW-FS-Sequenz aufmerksam gemacht werden, die in einem Intervall von $1,3 - 1,45 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ($\text{ADC}_{50/400}$), bzw. $1,06 - 1,62 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ($\text{ADC}_{50/800}$) sowie $1,07 - 1,6 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ($\text{ADC}_{50/400/800}$) keine

Überschneidungen maligner und benigner Läsionen zeigte und somit eine diagnostische Genauigkeit von 100 % erreichen konnte.

Um die klinische Relevanz unserer Studie zu erhöhen, verwendeten wir zur Ermittlung des Trennwertes die Summe aus dem mittlerem ADC-Wert maligner Läsionen plus drei Standardabweichungen und erwarteten somit die Erfassung von 99,7 % aller Karzinompatientinnen. In allen Sequenzen ermittelten wir Trennwerte zwischen $1,23$ und $1,7 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, dies liegt somit innerhalb der Bandbreite der Trennwerte vorangegangener Studien von $1,1 - 1,81 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ [11, 22, 25, 27, 28, 34, 39, 40, 45]. Da wir die Trennwerte sehr hoch ansetzten, konnten wir in allen Messungen eine Sensitivität von 100 % erreichen. Dies gelang nur Marini u.a., Partridge u.a. und mit 97 % annähernd Tozaki u.a. Dies ging in den vorgenannten Studien jedoch mit einem deutlichen Abfall der Spezifität einher (67 % bei Marini und Tozaki). Partridge gibt die Spezifität nicht an. In unseren Messungen gab es nur zwei Fälle, in denen die Spezifität unter 75 % betrug, jedoch acht Fälle, in denen sie über 85 % lag [Mittelwert (Min/Max): 81,44 % (56/100)]. Die besten Ergebnisse erzielten wir mit der DW-SPAIR-Sequenz mit Spezifitäten von durchweg 100 %. Diese Beobachtung sollte in weiteren Studien überprüft werden, da bei unserer relativ geringen Fallzahl ($N = 14$ bzw. 11) dies nur als Hinweis zu werten ist. Ebenfalls sehr gute Ergebnisse (Spezifität 90 - 100 %) erzielten wir mit der kontrastmittelunterstützten DW-FS-Sequenz, hier bei höheren Fallzahlen ($N = 75$ bzw. 37). Die Spezifität war höher als in der nativen DW-FS-Sequenz (80 - 82,9 % bei $N = 142$ bzw. 94).

Analog zu den Ergebnissen von Wenkel u.a. [36] führte die DW-STIR-Sequenz zu schlechteren Ergebnissen als die DW-FS-Sequenz.

Die schlechtesten Ergebnisse erzielten wir mit der DW-WEX-Sequenz (Spezifität 70 - 77,8 %), jedoch immer noch mit einer diagnostischen Genauigkeit von 92,3 - 94,4 %. Wir vermuten, dass diese niedrige Spezifität auf die hohe Standardabweichung der DW-WEX-Sequenz von $0,21 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ zurückzuführen ist. Ähnlich hohe Werte erreichte die DW-SPAIR-Sequenz in den $\text{ADC}_{50/400}$ -Werten. Frühere Studien berichten von Standardabweichungen von $0,02 - 0,38 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ [4, 6, 11, 17, 21, 22, 24-28, 32, 36-39, 42-44],

deren niedrige Werte wir mit unserer Bandbreite von $0,14 - 0,24 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ nicht erreichen können.

Insgesamt haben die kontrastmittelunterstützte DW-FS-Sequenz und die DW-SPAIR-Sequenz die höchste diagnostische Genauigkeit, wobei das Ergebnis der DW-SPAIR-Sequenz aufgrund der niedrigen Fallzahl weiter validiert werden sollte.

Nach unserer Kenntnis haben sich bisherige Studien im Hinblick auf histopathologische Merkmale von Brusttumoren in diffusionsgewichteter MRM lediglich mit der Zelldichte und Tumorausbreitung auseinandergesetzt [17, 37, 39, 41]. In unserer Arbeit untersuchten wir, ob histopathologische Merkmale wie die Konzentration der Progesteron- und Östrogenrezeptoren sowie der HER2/neu-Status einen Einfluss auf die Höhe des ADC-Wertes haben. Wir konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den vorgenannten histopathologischen Merkmalen und der Höhe des ADC-Wertes feststellen. Im Hinblick auf das Grading ergab sich ein signifikantes Absinken der ADC-Werte nach Kontrastmittelgabe im Vergleich zur Nativuntersuchung bei der DW-FS-Sequenz bei Grading 2 und 3. Bereits 1996 konnten Leuwer u.a. [20] eine Korrelation zwischen der Anzahl der Gefäße und dem histologischen Grading sehen. Bei abnehmender Differenzierung ist eine zunehmende Angiogenese im Sinne einer vermehrten Gefäßdarstellung zu beobachten [2]. Karzinome mit geringem Grading hatten häufiger eine geringere Gefäßdichte als Karzinome mit hohem Grading [5]. Firat u.a. fanden einen signifikanten Abfall des ADC-Wertes in gesundem und infarziertem Hirngewebe sofort nach Kontrastmittelgabe [8]. Sie erklärten dieses Phänomen mit dem Effekt des intravaskulären Kontrastmittels auf die diffusionsgewichteten Bilder. Mit unseren Ergebnissen können wir diese These stützen, da wir bei steigendem Grading und somit steigendem Vaskularisierungsgrad des Tumors stärkere Abfälle des ADC-Werts beobachten konnten.

Zusammenfassend können wir mit unserer Studie die Erkenntnis vorangegangener Studien stützen, dass diffusionsgewichtete Sequenzen zwischen benignen und malignen Läsionen differenzieren können. Um einen klinisch relevanten Nutzen zu erreichen, empfehlen wir als Trennwert den

mittleren ADC-Wert maligner Läsionen mit drei Standardabweichungen zu addieren.

In den S3-Leitlinien zur Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland [2] wird die kumulative Sensitivität der MRT bei allen Studien mit 71 - 100 % beziffert, und somit höher als die Sensitivitäten von Mammographie (13 - 78 %) und Sonographie (13 - 65 %). Die berichtete Spezifität der MRT lag bei 81 - 97 % [2]. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2010 berichten Chen u.a. [7], dass quantitative DW-MRT eine höhere Spezifität als kontrastmittelunterstützte MRT habe, zwischen malignen und benignen Brustläsionen zu unterscheiden. Hieran anknüpfend empfehlen wir, die Verwendung diffusionsgewichteter Sequenzen zur Ergänzung des klassischen Messprotokolls.

Als beste Sequenz konnten wir die kontrastmittelunterstützte DW-FS-Sequenz ermitteln, die besonders bei schlecht differenzierten Tumoren sehr niedrige ADC-Werte aufwies. DW-SPAIR-Sequenzen sollten nach unserer Beobachtung mit größeren Fallzahlen weiter untersucht werden.

Eine Limitierung der diffusionsgewichteten Bildgebung sind muzinöse Karzinome, die sich wie benigne Läsionen verhalten.

6. Literaturverzeichnis

1. Acr (2008) ACR Practice Guideline for the Performance of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Breast Res.
2. Albert US, Altland H, Duda V, Engel J, Geraedts M, Heywang-Kobrunner S, Holzel D, Kalbheim E, Koller M, König K, Kreienberg R, Kuhn T, Lebeau A, Nass-Griegoleit I, Schlake W, Schmutzler R, Schreier I, Schulte H, Schulz-Wendtland R, Wagner U, Kopp I (2008) [Summary of the updated stage 3 guideline for early detection of breast cancer in Germany 2008]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 180:455-465
3. Albert US, Konzierte Aktion Brustkrebs-Früherkennung In D (2002) [Good clinical practice guideline--guidelines of the health care chain cancer of the breast: stage 3 guideline "Early Recognition of Cancer of the Breast in Germany" Lecture: International Cancer of the Breast Symposium on the occasion of the retirement of Professor Dr. med K.-D. Schultz, 27.-29. September 2002 in Marburg]. *Zentralblatt für Gynäkologie* 124:541-547
4. Baltzer PA, Renz DM, Herrmann KH, Dietzel M, Krumbein I, Gajda M, Camara O, Reichenbach JR, Kaiser WA (2009) Diffusion-weighted imaging (DWI) in MR mammography (MRM): clinical comparison of echo planar imaging (EPI) and half-Fourier single-shot turbo spin echo (HASTE) diffusion techniques. *European radiology* 19:1612-1620
5. Bermelin G, Gise E, Bauknecht T, Madjar H, Pfeiderer A (1993) Angiogenese beim Mammakarzinom: Vergleich der VEGF Expression mit Prognosekriterien des Mammakarzinoms. *Arch Gynecol Obstet* 254:849-851
6. Bogner W, Gruber S, Pinker K, Grabner G, Stadlbauer A, Weber M, Moser E, Helbich TH, Trattnig S (2009) Diffusion-weighted MR for differentiation of breast lesions at 3.0 T: how does selection of diffusion protocols affect diagnosis? *Radiology* 253:341-351
7. Chen X, Li WL, Zhang YL, Wu Q, Guo YM, Bai ZL (2010) Meta-analysis of quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesions. *BMC cancer* 10:693
8. Firat AK, Sanli B, Karakas HM, Erdem G (2006) The effect of intravenous gadolinium-DTPA on diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology* 48:465-470
9. Fischer U, Kopka L, Grabbe E (1999) Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 213:881-888
10. Grunberg K, Grenacher L, Klauss M (2011) [Diffusion-weighted imaging of the pancreas]. *Der Radiologe* 51:186-194
11. Hatakenaka M, Soeda H, Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, Oda Y, Tsuneyoshi M, Honda H (2008) Apparent diffusion coefficients of breast tumors: clinical application. *Magnetic resonance in medical sciences : MRMS : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine* 7:23-29
12. Huang WC, Sheng J, Chen SY, Lu JP (2011) Differentiation between pancreatic carcinoma and mass-forming chronic pancreatitis: usefulness

- of high b value diffusion-weighted imaging. *Journal of digestive diseases* 12:401-408
13. Kriege M, Brekelmans CT, Peterse H, Obdeijn IM, Boetes C, Zonderland HM, Muller SH, Kok T, Manoliu RA, Besnard AP, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C, Bartels CC, Meijer S, Oosterwijk JC, Hoogerbrugge N, Tollenaar RA, De Koning HJ, Rutgers EJ, Klijn JG (2007) Tumor characteristics and detection method in the MRISC screening program for the early detection of hereditary breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 102:357-363
 14. Kuhl C, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, König R, Tombach B, Leutner C, Rieber-Brambs A, Nordhoff D, Heindel W, Reiser M, Schild HH (2010) Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28:1450-1457
 15. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH (1999) Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 211:101-110
 16. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, Kuhn W, Schild HH (2005) Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23:8469-8476
 17. Kuroki Y, Nasu K, Kuroki S, Murakami K, Hayashi T, Sekiguchi R, Nawano S (2004) Diffusion-weighted imaging of breast cancer with the sensitivity encoding technique: analysis of the apparent diffusion coefficient value. *Magnetic resonance in medical sciences : MRMS : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine* 3:79-85
 18. Le Bihan D, Poupon C, Amadon A, Lethimonnier F (2006) Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *Journal of magnetic resonance imaging : JMIR* 24:478-488
 19. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, Gilbert FJ, Gribsch I, Hoff RJ, Kessar P, Lakhani SR, Moss SM, Nerurkar A, Padhani AR, Pointon LJ, Thompson D, Warren RM, Group MS (2005) Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 365:1769-1778
 20. Leuwer R, Westhofen M, Henke RP (1996) [What is the value of color-coded duplex ultrasound in diagnosis of head-neck tumors]. *Laryngo-rhino- otologie* 75:95-99
 21. Lo GG, Ai V, Chan JK, Li KW, Cheung PS, Wong TT, Ma M, Lee R, Chien D (2009) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of breast lesions: first experiences at 3 T. *Journal of computer assisted tomography* 33:63-69
 22. Marini C, Iacconi C, Giannelli M, Cilotti A, Moretti M, Bartolozzi C (2007) Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion. *European radiology* 17:2646-2655
 23. Meyer M, Braisch U, Gärtig-Daug A, Geiss K, Radespiel-Tröger M, Rieß C (2010) Jahresbericht 2010 des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern.

24. Park MJ, Cha ES, Kang BJ, Ihn YK, Baik JH (2007) The role of diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient (ADC) values for breast tumors. *Korean journal of radiology : official journal of the Korean Radiological Society* 8:390-396
25. Partridge SC, Demartini WB, Kurland BF, Eby PR, White SW, Lehman CD (2009) Quantitative diffusion-weighted imaging as an adjunct to conventional breast MRI for improved positive predictive value. *AJR. American journal of roentgenology* 193:1716-1722
26. Partridge SC, Lorenzo JM, Peacock S, Thursten BM, McCloskey JS, Demartini WB, Eby PR, Rosen EL, Lehman CD (2006) Diffusion Tensor Imaging of the Breast: Preliminary Clinical Findings. *Methods* 14:2902-2902
27. Pereira FP, Martins G, Figueiredo E, Domingues MN, Domingues RC, Da Fonseca LM, Gasparetto EL (2009) Assessment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: comparing the use of different b values. *AJR. American journal of roentgenology* 193:1030-1035
28. Rubesova E, Grell AS, De Maertelaer V, Metens T, Chao SL, Lemort M (2006) Quantitative diffusion imaging in breast cancer: a clinical prospective study. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 24:319-324
29. Sardanelli F, Podo F, D'agnolo G, Verdecchia A, Santaquilani M, Musumeci R, Trecate G, Manoukian S, Morassut S, De Giacomi C, Federico M, Cortesi L, Corcione S, Cirillo S, Marra V, High Breast Cancer Risk Italian T, Cilotti A, Di Maggio C, Fausto A, Preda L, Zuiani C, Contegiacomo A, Orlacchio A, Calabrese M, Bonomo L, Di Cesare E, Tonutti M, Panizza P, Del Maschio A (2007) Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. *Radiology* 242:698-715
30. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA, American Cancer Society Breast Cancer Advisory G (2007) American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA: a cancer journal for clinicians* 57:75-89
31. Schwab S, Schellinger P, Werner C, Unterberg AW, Hacke W (2011) *Neurointensiv*. Springer Berlin
32. Sinha S, Lucas-Quesada FA, Sinha U, Debruhi N, Bassett LW (2002) In vivo diffusion-weighted MRI of the breast: potential for lesion characterization. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 15:693-704
33. Teifke A, Hlawatsch A, Beier T, Werner Vomweg T, Schadmand S, Schmidt M, Lehr HA, Thelen M (2002) Undetected malignancies of the breast: dynamic contrast-enhanced MR imaging at 1.0 T. *Radiology* 224:881-888
34. Tozaki M, Fukuma E (2009) ¹H MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging of the breast: are they useful tools for characterizing breast lesions before biopsy? *AJR. American journal of roentgenology* 193:840-849
35. Warner E, Causer PA (2005) MRI surveillance for hereditary breast-cancer risk. *Lancet* 365:1747-1749

36. Wenkel E, Geppert C, Schulz-Wendtland R, Uder M, Kiefer B, Bautz W, Janka R (2007) Diffusion weighted imaging in breast MRI: comparison of two different pulse sequences. *Acad Radiol* 14:1077-1083
37. Woodhams R, Kakita S, Hata H, Iwabuchi K, Umeoka S, Mountford CE, Hatabu H (2009) Diffusion-weighted imaging of mucinous carcinoma of the breast: evaluation of apparent diffusion coefficient and signal intensity in correlation with histologic findings. *AJR. American journal of roentgenology* 193:260-266
38. Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K, Kan S, Hata H, Kuranami M, Watanabe M, Hayakawa K (2005) Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. *Journal of computer assisted tomography* 29:644-649
39. Woodhams R, Matsunaga K, Kan S, Hata H, Ozaki M, Iwabuchi K, Kuranami M, Watanabe M, Hayakawa K (2005) ADC mapping of benign and malignant breast tumors. *Magnetic resonance in medical sciences : MRMS : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine* 4:35-42
40. Yabuuchi H, Matsuo Y, Okafuji T, Kamitani T, Soeda H, Setoguchi T, Sakai S, Hatakenaka M, Kubo M, Sadanaga N, Yamamoto H, Honda H (2008) Enhanced mass on contrast-enhanced breast MR imaging: Lesion characterization using combination of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR images. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 28:1157-1165
41. Yankeelov TE, Lepage M, Chakravarthy A, Broome EE, Niermann KJ, Kelley MC, Meszoely I, Mayer IA, Herman CR, Mcmanus K, Price RR, Gore JC (2007) Integration of quantitative DCE-MRI and ADC mapping to monitor treatment response in human breast cancer: initial results. *Magnetic resonance imaging* 25:1-13
42. Yoshikawa MI, Ohsumi S, Sugata S, Kataoka M, Takashima S, Kikuchi K, Mochizuki T (2007) Comparison of breast cancer detection by diffusion-weighted magnetic resonance imaging and mammography. *Radiation medicine* 25:218-223
43. Yoshikawa MI, Ohsumi S, Sugata S, Kataoka M, Takashima S, Mochizuki T, Ikura H, Imai Y (2008) Relation between cancer cellularity and apparent diffusion coefficient values using diffusion-weighted magnetic resonance imaging in breast cancer. *Radiation medicine* 26:222-226
44. Yuen S, Yamada K, Goto M, Nishida K, Takahata A, Nishimura T (2009) Microperfusion-induced elevation of ADC is suppressed after contrast in breast carcinoma. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 29:1080-1084
45. Zhang X, Li Y, Sun Y, Tang L, Cao K (2006) Clinical Evaluation of Combining Dynamic Contrast Enhancement MRI and Diffusion Weighted MR Imaging for Diagnosis of Breast Lesion In:

7. Abkürzungsverzeichnis

3D-GRE-Pulssequenz	dreidimensionale Gradientenechopulssequenz
ADC	apparent diffusion coefficient
AUC	area under the curve
BI-RADS	Breast Imaging and Reporting Data System
bzw.	beziehungsweise
CISH	Chromogene-in-situ-Hybridisierung
CLIS	lobuläres Carcinoma in situ
CUP	cancer of unknown primary
DCIS	duktales Carcinoma in situ
DW	diffusionsgewichtet
ER-ICA	Estrogen-Receptor Immuno Cytochemical Assay
FN	falsch negativ
FP	falsch positiv
FS	spektrale Fettsättigung
HER2/neu	human epidermal growth factor receptor 2
IDC	invasiv duktales Karzinom
ILC	Invasiv lobuläres Karzinom
KM	Kontrastmittel
Max	Maximalwert
Min	Minimalwert
MRI	magnetic resonance imaging
MRM	Magnetresonanztomographie der Mamma
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
NPW	negativer prädiktiver Wert
p	Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert
PgR-ICA	Progesteron-Receptor Immuno Cytochemical Assay
PP	Prozentsatz positiver Zellkerne
PPW	positiver prädiktiver Wert
RN	richtig negativ
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	region of interest
RP	richtig positiv
SPAIR	Spectrally Adiabatic Inversion Recovery
STIR	Short Tau Inversion Recovery
u.a.	unter anderem
WEX	Water EXcitation

8. Veröffentlichung

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit führten zu der Veröffentlichung des folgenden Artikels:

Janka R, Hammon M, Geppert C, Nothhelfer A, Uder M, Wenkel E

Diffusion-Weighted MR Imaging of Benign and Malignant Breast Lesions Before and After Contrast Enhancement.

Fortschr Röntgenstr 2014; 186: 130–135

Danksagung

Ich möchte mich bei Prof. Dr. Uder für die Überlassung dieses interessanten Themas bedanken.

Ein besonders herzlicher Dank gilt Prof. Dr. Janka und PD Dr. Wenkel für die sehr gute Betreuung und Zusammenarbeit.

Herzlichen Dank an alle Mitarbeiter des radiologischen Instituts, besonders an Frau Uta Müller für wertvolle Tipps und Ratschläge.

Danke meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung.

Insbesondere meinen Eltern für die Ermöglichung meiner Ausbildung, meiner Freundin Iris für die vielen Tipps, Word zu überlisten, meinem Ehemann für Geduld und liebevolle Begleitung und meinen Söhnen für den nötigen Antrieb.